

**KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL
UND INSULINUMSATZ
DER MENSCHLICHEN MUSKULATUR
IN RUHE UND ARBEIT**

**STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN WÄHREND
KONTINUIERLICHER GLUCOSEINFUSION
BEI PERSONEN
MIT UNTERSCHIEDLICHER INSULINSEKRETION**

Klaus-Peter Hesse

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der III. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses

München-Neuperlach

Chefarzt: Prof. Dr. med. P. Dieterle

KOHLHYDRATSTOFFWECHSEL UND INSULINUMSATZ DER
MENSCHLICHEN MUSKULATUR IN RUHE UND ARBEIT
STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN WÄHREND KONTINUIERLICHER
GLUCOSEINFUSION BEI PERSONEN MIT UNTERSCHIEDLICHER
INSULINSEKRETION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus-Peter Hesse

aus

Kempen/Allgäu

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Dieterle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 1978



Meinen Eltern

Herrn Prof. Dr. P. Dieterle danke ich für die Überlassung des Themas. Ebenso möchte ich mich besonders für die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten, die andauernde Bereitschaft zur Diskussion und die Unterstützung bei der wissenschaftlichen Abhandlung dieses Themas bedanken.

Für die Durchführung der Experimente möchte ich außerdem Herrn Oberarzt Dr. K.-P. Minkus und Herrn J. Henner meinen Dank aussprechen.

Für die photographische Ausarbeitung der Zeichnungen danke ich Frl. Haag.

Meiner Mutter danke ich für die Durchführung der Schreibmaschinenarbeit.

Für gegenseitige Hilfe bei den Laborarbeiten danke ich meinen ehemaligen Kommilitonen, Herrn D. Frommeld für die Insulinbestimmung, Frau Ilona Bachl und meiner Frau Farideh.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Liste der Abkürzungen	2
I. Einleitung	3
II. Versuchsanordnung	6
1. Auswahl der Probanden und Versuchsablauf	6
2. Behandlung des gewonnenen Blutes	8
III. Meßmethoden	9
1. Bestimmung der Glucose	9
2. Bestimmung des Lactats	10
3. Bestimmung des Pyruvats	11
4. Bestimmung des Insulins	12
5. Messung der Muskeldurchblutung	13
6. Messung der Arbeit	14
IV. Ergebnisse, Tabellen, Zeichnungen	16
1. Übersicht über die untersuchten Probanden	16
2. Arbeit, Arbeitsdauer, Leistung	21
3. Durchblutung	21
4. Kohlenhydratstoffwechsel	27
a) Glucose	27
b) Lactat	38
c) Pyruvat	46
d) Insulin	55
V. Diskussion	63
Zusammenfassung	77
Literaturverzeichnis	79
Lebenslauf	87

Liste der Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
H.R.	"high responder"
LDH	Lactat-Dehydrogenase
L.R.	"low responder"
MBF	Muskeldurchblutung (muscle blood flow)
mM	millimolar = mMol/l = uMol/ml
μ C	Mikro-Curie
N.	Anzahl
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADH	reduziertes NAD
N.R.	"non responder"
S.E.M.	standard error of the mean
$\bar{x}$	Mittelwert

E I N L E I T U N G

Das Muskelgewebe spielt neben seiner allgemein bekannten mechanischen Funktion eine wichtige Rolle im Gesamtstoffwechsel des menschlichen Organismus. Das geht schon daraus hervor, daß der Anteil der Muskulatur an der Gesamt-Körpermasse etwa 40 % beträgt und damit bereits unter basalen Verhältnissen, d.h. unter Grundumsatzbedingungen, beträchtlichen Anteil am Substratumsatz hat. Während Muskularbeit steigt der Substratverbrauch in Abhängigkeit von der Leistung erheblich an. Der blutzuckersenkende Effekt einer langdauernden Muskelbeanspruchung beim Gesunden sowie die stoffwechselverbessernde Wirkung einer Muskelbetätigung beim Diabetes sind seit langem bekannt.

Über die Glucoseaufnahme in den arbeitenden Muskel bei Diabetikern lagen bis vor einigen Jahren nur Einzelbeobachtungen in der Literatur vor. So berichten Whicelow et al. (1968) von einem Fall von insulinpflichtigem Diabetes, wohl im relativen Insulinmangel, bei dem von der Unterarmmuskulatur während Arbeit nicht vermehrt Glucose aufgenommen wurde. Im Gegensatz dazu hatten Sanders et al. (1964) bei zwei jugendlichen Diabetikern festgestellt, daß die arteriofemoralvenöse Glucosedifferenz unter Arbeit nicht abnahm, und daraus geschlossen, die Menge der vom arbeitenden Muskel extrahierten Glucose müsse aufgrund der erhöhten Durchblutung zugenommen haben.

Erst auf den Diabeteskongressen der letzten Jahre wurde dem Muskelstoffwechsel der Diabetiker unter Muskularbeit mehr Beachtung

geschenkt. So existieren inzwischen verschiedene Arbeitsgruppen, die sich dem Stoffwechselverhalten der Skelettmuskulatur von Stoffwechselgesunden wie Diabetikern widmen.

Eine immer noch vollkommen ungeklärte Frage ist die nach dem Wirkungsmechanismus für die Stimulation der Glucoseaufnahme durch Muskularbeit. Es stehen sich im wesentlichen drei Theorien gegenüber:

1. Der Effekt beruht auf einer Insulinwirkung
 - a) über eine Erhöhung der Serum-Insulinspiegel
 - b) über eine Erhöhung der Insulin-Clearance durch den Muskel
2. Der Effekt beruht auf den Wirkungen der Gewebshypoxie
3. Der Effekt beruht auf der Freisetzung eines "muscular activity factors" MAF nach Goldstein

Die erste These von der Steigerung der Insulinsekretion durch Muskularbeit hielt nach Einführung der radioimmunologischen Analytik der experimentellen Nachprüfung nicht mehr stand: im Gegenteil wurden unter Muskularbeit unveränderte oder verminderte Serum-Insulinspiegel gemessen. Randle und Smith haben berichtet, daß durch Anoxie am perfundierten Herzmuskel eine Stimulation der Glucoseaufnahme hervorgerufen wird. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Berger et al. (1977), bei denen sich keinerlei Anhalt für eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Gewebshypoxie und der Glucoseaufnahme unter Muskularbeit ergibt. Aus Befunden von Goldstein et al. und Fredrickson et al. ergab sich die Hypothese, daß die arbeitende Muskulatur eine hormonelle Substanz freisetzt, die die Glucoseaufnahme stimuliert und bei Übertritt in die Zirkulation auch die

Glucoseutilisation der inaktiven Muskulatur steigert. Es gelang weder eine Identifizierung dieser insulinähnlichen Substanz, noch konnte in späteren Nachuntersuchungen diese durch Muskelarbeit produzierte Substanz bestätigt werden. Hingegen ist die schon erwähnte Verminderung der Insulinspiegel im Blut während einer Muskelarbeit heute gesichert. Pruett konnte zeigen, daß bei maximaler Arbeitsleistung trotz ansteigender BZ-Spiegel ein Insulinabfall erfolgt.

Ziel unserer Untersuchungen war es ebenfalls, den Kohlenhydratstoffwechsel der Skelettmuskulatur bei Stoffwechselgesunden und bei Fällen des Diabetes mellitus zu untersuchen. Dazu verwendeten wir wie auch andere Autoren (Rasio et al. 1972, Wahren 1970, Whitchelow et al. 1968) das Unterarmmodell. Nach einem primären intravenösen Glucosebolus schlossen wir eine kontinuierliche Glucoseinfusion an und nach Erreichen eines Glucosegleichgewichtes wurde eine 20minütige Arbeit durchgeführt. Aus streng simultan abgenommenen arteriellen und venösen Blutproben bestimmten wir die Substratkonzentrationen von Glucose, Lactat, Pyruvat und Insulin. Die parallel gemessene Muskeldurchblutung ermöglichte uns die Berechnung der momentanen Substratumsätze. Das Hauptaugenmerk unserer Untersuchungen richteten wir auf die Glucoseaufnahme der Muskulatur bei infusionbedingt erhöhtem BZ-Spiegel während Arbeit sowie das Verhalten der arteriellen Insulinspiegel in diesem Zeitraum. Zusätzlich versuchten wir Zusammenhänge zwischen Glucoseaufnahme und Insulinfreisetzung zu finden.

II. V E R S U C H S A N O R D N U N G

1. Auswahl der Probanden und Versuchsablauf

Alle Patienten, die wir für die Untersuchungen aussuchten, waren männlichen Geschlechts. Neben Patienten, deren Stoffwechsel annähernd der Norm entsprach, suchten wir unsere Probanden ausschließlich unter Personen, die manifeste Diabetiker waren oder durch pathologische orale Glucosebelastungen sowie pathologische Screening-Tests einen latenten oder subklinischen Diabetes vermuten ließen.

Die Untersuchungen begannen immer zwischen 8 Uhr und 8.30 Uhr vormittags. Die Patienten, die im Bett zum Versuch gefahren wurden und auch vorher nicht aufstehen durften, nahmen die letzte Nahrung 12 bis 14 Stunden vor Versuchsbeginn zu sich. Ebenso wurden Antidiabetika sowie andere Medikamente, soweit therapeutisch vertretbar, mindestens 24 Stunden vor Versuchsbeginn abgesetzt.

Da das Ziel des Versuches war den Muskelstoffwechsel genauer zu untersuchen, verwendeten wir den Unterarm mit seiner Muskulatur, der sich schon bei vielen vorausgegangenen Untersuchungen bewährt hatte. Der menschliche Vorderarm war deshalb als Modell für unsere Studien sowohl in Ruhe als auch während Arbeit geeignet, da er durch die Arteria brachialis eine dominante einzelne arterielle Blutversorgung besitzt und das venöse Blut des Muskelgewebes fast ausschließlich über die tiefen Vorderarmvenen gewonnen werden kann. Ferner konnten die daraus erhaltenen Stoffwechselergebnisse hauptsächlich auf das Muskelgewebe zurückgeführt werden, da am Unterarm das subcutane Fettgewebe nur minimal ausgebildet ist.

Zur arteriellen Blutgewinnung punktierten wir mit einer starren, doppelläufigen Kanüle mit Mandrin die Arteria brachialis. Die venösen Blutproben entnahmen wir aus einem Polyäthylenkatheter, der in einer tiefen Armvene retrograd bis zu einer mittleren Tiefe von 5,90 cm vorgeschoben wurde. Um diesen Katheter offenzuhalten ließen wir zwischen den Blutentnahmen eine 0,9 % NaCl-Lösung mit einer Tropfenzahl von ungefähr 20 pro Minute intravenös einlaufen. Nach dem Legen der Kanüle und des Venenkatheters folgte eine Äquilibrierungsphase von 20 bis 30 Minuten, um eventuelle, durch die Aufregung verursachte, Änderung der Stoffwechselmetabolite abklingen zu lassen. Unmittelbar vor der ersten Blutabnahme erfolgte die Injektion des Xenon¹³³ in den Muskelbauch der medialen Muskelgruppe zur Messung der Unterarmdurchblutung. Nun schloß sich eine streng simultane Abnahme des arteriellen und venösen Blutes an, wobei wir mit Glasspritzen pro Katheter ca. 17 ml Blut entnahmen. Der nächste Schritt bestand in einer einmaligen Injektion von 0,2 g Glucose pro kg Körpergewicht und einer darauf folgenden Glucoseinfusion mit einer Konzentration von 0,36 g/kg KG x h, in Form einer 50%igen Glucoselösung, die den Probanden mit Hilfe eines Venofix-Perfusionsbesteckes und einem Perfusor während des ganzen weiteren Versuches parenteral über eine oberflächliche Vene verabreicht wurde. Während der nächsten 45 Minuten nach Infusionsbeginn folgten in 15minütigen Abständen 3 weitere Blutabnahmen. Nun schloß sich eine 20 Minuten dauernde Muskularbeit an. Die Arbeitsbelastung bestand in einer gleichmäßigen Kontraktion der Hand, auf deren genaue Messung in III.6. eingegangen wird. Auch während der Arbeitsphase entnahmen wir exakt, mit der Stoppuhr gemessen, alle 5 Minuten Blutproben. Anschließend folgte eine Erholungsphase von 12 Minuten Dauer, in der

ebenfalls nach 6 und 12 Minuten eine synchrone Blutentnahme vorgenommen wurde.

2. Behandlung des gewonnenen Blutes

Bei der Abnahme des gewonnenen Blutes verwarfen wir die ersten 2 ml um einen eventuellen Verdünnungseffekt durch die NaCl-Lösung, die einen durchlässigen Katheter ermöglichte, auszuschließen. Das arterielle Blut konnte unverzüglich abgenommen werden. Das mit Glasspritzen entnommene Blut wurde in zwei 20ml-Polyröhrchen gefüllt, aus welchen wir pro Abnahme 2 x 2 ml Blut in 2 bereitstehende, auf 0°C abgekühlte, Polyröhrchen überführten, die mit je 4 ml 0,6 n HClO₄ gefüllt waren. Um eine vollständige Enteiweißung zu erlangen, wurden die Röhrchen sofort kräftig geschüttelt und anschließend mit dem restlichen Blut in einer Kühlbox bei 0°C aufbewahrt.

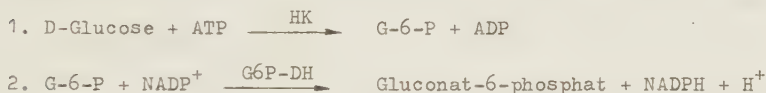
Nach Beendigung des Versuches wurde das enteiweißte Blut 15 min bei 3000 Upm zentrifugiert, anschließend kurz geschüttelt um nochmals für 15 min zentrifugiert zu werden. Der Überstand wurde darauf vorsichtig abpipettiert und als Probe zur Bestimmung von Glucose, Lactat und Pyruvat eingesetzt. Das inzwischen geronnene nichtenteiweißte Blut wurde ebenfalls 15 min mit 3000 Upm zentrifugiert und das daraus gewonnene Serum abpipettiert und unverzüglich eingefroren. Es diente uns als Probe zur Bestimmung des Insulins.

III. MESSMETHODEN

1. Bestimmung der Glucose

Die Bestimmung der Glucose erfolgte mit der enzymatischen Hexokinase-methode. Dazu verwendeten wir die Boehringer-Testpackung Nr. 15931.

Das Prinzip der Hexokinase-reaktion verläuft nach folgendem Schema:



Es erfolgt also eine Phosphorylierung der Glucose in 6-Stellung. Das entstandene Glucose-6-P wird durch G6P-DH in 1-Stellung oxydiert. Der durch diese Reaktion frei werdende Wasserstoff wird auf das NADP übertragen um NADPH zu bilden.

Da es sich bei der Hexokinase-methode um einen optischen Test handelt, wird am Spektralphotometer bei 334nm durch die NADPH-Zunahme eine Extinktionsänderung gemessen, welche der vorhandenen Glucose-Menge proportional ist. Die Berechnung der Konzentration erfolgt mit Hilfe des Lambert-Beer'schen Gesetzes:

$$E = \epsilon \times c \times d$$

E Extinktion

ϵ Extinktionskoeffizient

c Konzentration

d Schichtdicke der Küvette

Durch eine einfache Umformung lautet das Gesetz:

$$c = \frac{E}{\varepsilon \times d}$$

Unter Berücksichtigung der Verdünnungsfaktoren ergibt sich bei einer pipettierten Probe von 100 μ l folgende Beziehung:

$$c = dE \times 13,395 \text{ (mM)}$$

Da auch die von Bergmeyer (1970) geforderte Reinheit der Enzympräparate gewährleistet war, bekamen wir sehr genaue Angaben über den Glucosegehalt der abgenommenen Blutproben. Unser Variationskoeffizient für Glucose lag bei 1,3 %.

2. Bestimmung des Lactats

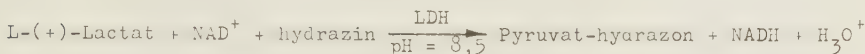
Das Lactat wurde nach der von Hohorst (1970) angegebenen Methode mit Lactat-Dehydrogenase und NAD bestimmt. Die dazu notwendigen Lösungen und Enzyme entnahmen wir der Boehringer Test-Packung Nr. 15972.

Das Prinzip läuft nach folgendem Schema ab:



Da das Gleichgewicht der Reaktion weit auf der linken Seite liegt, müssen zur quantitativen Dehydrierung von L-Lactat die Reaktionsprodukte aus dem Gleichgewicht entfernt werden. Die Protonen werden durch ein alkalisches Reaktionsmedium ($\text{pH} = 8,5$) gebunden und Pyruvat als Hydrazon abgefangen.

Die dem optischen Test für L-Lactat zugrundeliegende Gleichung lautet demnach:



Für eine quantitative und hinreichend schnelle Reaktion sind relativ hohe Konzentrationen an NAD und Lactat-Dehydrogenase notwendig.

Eine fortgesetzte Aktivität der Lactatdehydrogenase zwischen Blutabnahme und Bestimmung der Lactatkonzentration schlossen wir aus, indem wir uns streng an die in II.2. beschriebene Behandlung des Blutes hielten. Nach einer einstündigen Inkubationszeit des Ansatzes sowie des Leerwertes in einem Wasserbad von 25°C erfolgte die Messung der Extinktion in einem Spektralphotometer bei 334 nm. Der gemessene Leerwert wurde von der Extinktion der Proben subtrahiert. Die weitere Konzentrationsberechnung erfolgte ebenfalls unter Mitbeziehung der Verdünnungsfaktoren nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz und ergab folgende Formel:

$$c = dE \times 5,225 \text{ (mM)}$$

3. Bestimmung des Pyruvats

Pyruvat bestimmten wir in Anlehnung an die von Czok und Lamprecht beschriebene Methode (1970). Die Reagenzien, die dazu erforderlich sind, entnahmen wir den Boehringer Test-Packungen Nr. 15142 und Nr. 15371.

Prinzipiell haben wir folgenden Reaktionsablauf vor uns:



Das Pyruvat wird enzymatisch in Lactat übergeführt, wobei eine stöchiometrische Menge NADH oxydiert wird. Unter den vorhandenen Meßbedingungen liegt das Gleichgewicht der Reaktion ausreichend in Richtung der Pyruvat-Umsetzung, so daß ein quantitativer Umsatz garantiert ist. Nach einer 5 Minuten dauernden Inkubationszeit ist die Reaktion vollständig abgelaufen. Anschließend wird die Extinktionsänderung am Photometer bei 334 nm abgelesen und gemäß dem Lambert-Beer'schen Gesetz nach folgender Beziehung die Pyruvat-Konzentration berechnet:

$$c = dE \times 1,0545 \text{ (mM)}$$

4. Bestimmung des Insulins

Zur Bestimmung des Insulins wendeten wir die "Doppel-Antikörper"-Methode an, welche ziemlich genau jener gleicht, die von C.N. Hales und P.J. Randle beschrieben wurde (1962). Bei dieser Methode benutzt man einen für Insulin spezifischen Antikörper. Das Insulin in der Test-Lösung konkurriert mit dem hinzugefügten radioaktiven Insulin um die Reaktion mit diesem Antikörper. Der unlösliche Insulin-Antikörperkomplex wird ausgefiltert und bezüglich der Radioaktivität gemessen. Die Verminderung des ausgefällten, radioaktiv markierten Insulins ist ein Maß für das zu bestimmende Insulin, da dieses ja das markierte Insulin aus seinem Antigen-Antikörper-Komplex verdrängt hat.

Die mit dieser immulogischen Methode gemessenen Seruminsulinwerte sind niedriger als mit anderen Methoden gemessene Seruminsulinwerte. Man sollte besser von immunologisch bestimmbarem Insulin (IMI) als von "dem Seruminsulin" sprechen.

5. Messung der Muskeldurchblutung

Zur Muskeldurchblutung verwendeten wir die von I. Lindbjerg (1965) angegebene Methode. Als Indikator diente das inerte Gas Xenon. Von dem Isotop Xe^{133} wurden in isotoner Lösung ca. 70 μC in den Muskelbauch der medialen Muskelgruppe injiziert. Da Xe^{133} Gammastrahlen niedriger Energie aussendet, installierten wir 2 cm über dem gesetzten Depot einen Szintillationszähler mit einem NaJ-Kristall, an welchem ein Ratemeter und ein Schreiber angeschlossen wurden. Der verwendete Indikator diffundiert frei durch die Zellmembranen. Dies bedeutet, daß die Gewebesclearance ausschließlich von der Blutversorgung bestimmt wurde. Der venöse Abtransport war abhängig von der Größe der Durchblutung, die zum Zeitpunkt der Messung im Muskel herrschte. Eine Rezirkulation über die Arterien war nicht zu erwarten, da durch den venösen Rückfluß anderer Gewebe eine Verdünnung des Indikators sowie anschließend eine vollkommene Abatmung über die Lunge erfolgte. Dennoch ist die Methode mit kleinen Mängeln behaftet. Da die Injektion nur in die mediale Muskelgruppe erfolgte, bezog sich auch die Durchblutungsmessung hauptsächlich auf die ausgewählten Muskeln. Die Arbeit wurde jedoch auch von anderen Muskeln unterstützt. Die gemessene Durchblutung lag also leicht unter den gemessenen Werten. Ein weiterer Fehler konnte bei der Injektion begangen werden, indem man das Xenon-Depot in das Fettgewebe injizierte, das wesentlich geringere Durchblutungsschwankungen aufweist als das Muskelgewebe. Die genannte Fehlinjektion war jedoch sehr unwahrscheinlich, da sich gerade die mediale Muskelgruppe bei ihrer Kontraktion deutlich mit ihrem Bauch unter der Haut abzeichnet.

Die genaue Berechnung erfolgte prinzipiell nach der von Lindbjerg (1965) beschriebenen Weise, die nach G. Bachl (1976) modifiziert wurde und endgültig folgende Formel ergab:

$$MBF = \frac{\bar{Q}'}{\bar{Q}} \times 70 \text{ (ml/min} \times 100\text{g)}$$

MBF Muskelblutfluß in ml pro min $\times 100\text{g}$ Muskelgewebe

$\bar{Q}'$ Differenz zweier im Abstand von 1 Minute aus der Kurve abgelesenen Werte

$\bar{Q}$ Mittelwert der eben erwähnten Werte

Die Durchblutung wurde simultan mit der Blutabnahme gemessen.

Unser besonderer Dank ist Herr Dr. J. Klemm auszusprechen, der uns stets ausreichend Xenon¹³³ zur Verfügung stellte.

6. Messung der Arbeit

Die Arbeit, die die Probanden ausführen mußten, bestand aus einer gleichmäßigen Zusammenballung der Hand, in der sich ein Gummiball mit einem Volumen von ca. 130 cm^3 Luft befand. Der Ball war mit einem Ergometer verbunden und mußte mindestens mit einem Druck von $0,15 \text{ kp/cm}^2$ komprimiert werden. Sobald dieser Druck aufgebracht wurde, schloß sich ein Stromkreis und die Kompression wurde von einem angeschlossenen Zähler registriert. Alle 5 Minuten wurde mit Abschluß der Blutabnahme die Zahl der Kompressionen abgelesen. So erhielten wir 4 mal in Abständen von je 5 Minuten Arbeitswerte, die auch eine Aussage über die Gleichmäßigkeit der Arbeit erkennen ließen.

Der geforderte Druck von $0,15 \text{ kp/cm}^2$ entsprach einer Arbeit von $1,49 \text{ Ws}$ pro Kompression. Zur Berechnung der Leistung L mußte die Arbeit noch durch die entsprechende Zeit in Sekunden dividiert werden. Die Anzahl der Kompressionsakte z_5 pro 5 min ergab für die Leistung L :

$$L = z_5 \times 1,49 \text{ W} : 300 \text{ s}$$

$$L = z_5 \times 0,00497 \text{ Watt}$$

IV. E R G E B N I S S E, T A B E L L E N, Z E I C H N U N G E N

1. Übersicht über die untersuchten Probanden

Ausschlaggebend für die Einteilung der Patienten in 3 Gruppen war allein der durch die Glucoseinfusion hervorgerufene maximale Anstieg der arteriellen Insulinspiegel. Die genauen Werte sind IV.4.d. zu entnehmen. Gruppe 1 beinhaltet alle Patienten, die auf die Glucoseinfusion mit einer starken Insulinausschüttung reagierten. Sie wurden in Anlehnung an den angloamerikanischen Sprachgebrauch als "high responder" bezeichnet. Die Probanden der Gruppe 2, die eine deutlich reduzierte Insulinausschüttung erkennen ließen, führten wir als "low responder". Die Patienten der Gruppe 3, deren arterielle Insulinspiegel im Verlauf des Versuches keinerlei Reaktion zeigten, wurden als "non responder" betrachtet.

Alle Probanden waren männlichen Geschlechts.

Abkürzungen, die bei der Übersicht der folgenden Probanden verwendet werden:

H.R.: "high responder"

L.R.: "low responder"

N.R.: "non responder"

D.: Diagnose

L.: Labor

T.: Therapie

Gruppe 1: "high responder" (H.R.; n = 6)

1. T.D., 45 Jahre, Mechaniker; 167 cm, 85 kg

D.: essentielle Hypertonie RR 165/90

L.: erhöhte Triglyceridspiegel (346 mg%)

Lipid-Elektrophorese: Typ IV nach Fredrickson

2. W.R., 42 Jahre, Kaufmann; 180 cm, 84 kg

D.: Hyperurikämie

latenter Diabetes mellitus

Hyperlipoproteinämie Typ II b

ausgedehnte Verwachsungen im gesamten Oberbauch

funktionelle Beschwerden bei psychovegetativer Labilität

RR 130/90, Puls 76/min

L.: Serum-Harnsäure 8,54 mg/100 ml

Serum-Cholesterin 282,00 mg/100 ml

Serum-Triglyceride 198,00 mg/100 ml

3. K.G., 31 Jahre, Maler; 172 cm, 78 kg

D.: Herzneurose

Hyperventilationstetanie

RR 120/70

4. E.G., 34 Jahre, Dekorateur; 161 cm, 73,7 kg

D.: Verdacht auf Morbus Crohn

RR 120/80

L.: Harnsäure zwischen 8 mg% und 10 mg%

deutliche Senkungsbeschleunigung 50/76

in der Elektrophorese geringe α_2 -Zacke von 12 Relativprozent

5. L.M., 18 Jahre, Banklehrling; 173 cm, 59,8 kg

D.: Verdacht auf Hypoglykämie-induzierte hirnorganische Anfälle bei anamnestisch angegebenen Geburtstrauma
latenter Diabetes mellitus
vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen bei vegetativer Dysregulation
RR 110/65, Puls 60/min

L.: mäßig erhöhte postprandiale BZ-Spiegel, eindeutig pathologischer Verlauf der oralen Glucosebelastung, kein Anstieg der Serum-Insulin-Spiegel nach oraler Glucosegabe bei normalem Nüchtern-Insulin-Spiegel.

T.: Einstellung des Diabetes durch Diabetesdiät mit 18 BE.

6. B.M., 42 Jahre, Mechaniker; 181 cm, 91,2 kg

D.: Diabetes insipidus
Diabetes mellitus
Hyperlipoproteinämie, Typ IV
RR 120/80

L.: Triglyceride 500 mg/100 ml
Harnsäure 10,3 mg/100 ml

Bis zum Versuchstag nahm der Patient Vollkost zu sich, eine Behandlung der path. Glucosewerte war bis zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgt.

Gruppe 2: "low responder" (L.R.; n = 7)

7. R.F., 55 Jahre, Lagerist; 166 cm, 73 kg

D.: Cholelithiasis
Hyperurikämie
Hepatose
RR 100/60

L.: Harnsäure 8,01 mg%

8. B.A., 43 Jahre, Arbeiter; 165 cm, 73 kg

D.: Eingeliefert wegen hyperosmolarem Coma diabeticum mit
Pseudoperitonitis diabetica

L.: Na 153,00 mval/l
K 3,59 mval/l
Chlorid 113,00 mval/l
Harnstoff 46,80 mg%
Harnsäure 10,90 mg%
Cholesterin 303,00 mg%

Bis zum Eintritt des Komas wußte der Proband nichts von seinem
Diabetes mellitus. Z.Zt. erhält der Patient 12 BE.

9. M.O., 46 Jahre, Kraftfahrer; 161 cm, 60,2 kg

D.: Polyneuropathie
chron. Hepatitis mit beginnender Zirrhose
Diabetes mellitus (bisher ohne Therapie)
labiler Hypertonus
RR 170/90

L.: BSG 13/32
Cholesterin 305 mg%
Triglyceride 336 mg%
Gamma-GT 199 mU/ml

10. O.P., 36 Jahre, Handelsvertreter; 170 cm, 64,5 kg

D.: paroxysmale Tachykardie
Hypertonie
V.a. hyperkinetisches Herzsyndrom
RR 170/90

11. M.H., 41 Jahre, Bauarbeiter; 176 cm, 75,5 kg

D.: asthmoide Bronchitis
RR 140/80

12. M.A., 41 Jahre, Kraftfahrer; 168 cm, 62 kg

D.: Subklinischer Diabetes mellitus

V.a. irritablen Darm

13. L.A., 34 Jahre, Metzger; 171 cm, 69 kg

D.: vergrößerte Prostata

links parieto-occipital erbsgroßes Osteom

gelegentlich leicht erhöhte BZ-Werte mit Diät von
10 BE einzustellen

RR 110/80

Gruppe 3: "non responder" (N.R.; n = 2)

14. U.S., 53 Jahre, Montagehelfer; 172 cm, 74,6 kg

D.: Diabetes mellitus

toxisch-nutritiver Leberschaden

Struma diffusa

alimentäre Adipositas

RR 120/70

T.: Silubin retard 3 x 1 Tbl., 0,5 g Rastinon, 12 BE

15. M.J., 25 Jahre, Flugzeug-Mechaniker; 172 cm, 66,7 kg

D.: frisch entdeckter Diabetes mellitus

minimale euthyreote Struma diffusa

Einweisung wegen Bluterbrechen durch Schleimhauteinriß
am Kardial-Oesophagus-Übergang im Sinn des Mallory-Weiß-
Syndroms

RR 110/70

T.: 18 BE, Komb.-Insulin-Dosis v. 40 E plus morgens 1 Tbl.

Silubin ret.; letzte Insulin-Gabe vor Versuch (26.3.75)
am 25.3.75, um 7⁰⁰ 40 E komb.-Insulin.

2. Arbeit, Arbeitsdauer, Leistung

Alle Probanden hatten die gleiche Arbeit über einen Zeitraum von 20 Minuten zu verrichten. Pro Kompression des Gummiballes ergab sich eine Arbeit von 1,49 Ws. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, welche Arbeit die einzelnen Testpersonen innerhalb von 4 x 5 Minuten geleistet haben. Die deutlichen individuellen Schwankungen sind kaum zu übersehen und auf die jeweilige körperliche Verfassung sowie den Ehrgeiz einzelner Probanden zurückzuführen. Bei Betrachtung der Mittelwerte ist das relativ gleichartige Verhalten aller drei Gruppen zu erkennen, obwohl die Gruppe der "non responder" mit 626 Ws in den letzten 5 Minuten der Belastung deutlich über den anderen Gruppen lag. Die Ursache dürfte jedoch hier das sehr kleine Kollektiv sein, das uns zur Verfügung stand. Die geforderte gleichmäßige Arbeit ist, von einigen Abweichungen abgesehen, der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Leistung der Einzelpersonen in Watt, sowie die Mittelwerte der drei Gruppen, die ebenfalls aus Tabelle 1 ersichtlich sind, unterliegen ähnlichen Schwankungen wie sie schon bei Berechnung der Arbeit zu finden waren.

3. Durchblutung

Bei allen Patienten wurde die Durchblutung gemessen. Wir erhielten somit für jede Gruppe einen repräsentativen Kurvenverlauf, der Abbildung 1 zu entnehmen ist. Aus dieser geht das annähernd gleiche Verhalten der 3 Gruppen hervor. Die mittlere Ruhedurch-

Tabelle 1

		Arbeit pro 5 min in Ws				geleistete Arbeit		Leistung in Watt			
		5'	10'	15'	20'	in 20 Minuten	5'	10'	15'	20'	
Gruppe 1 H.R.	Name										
	T.D.	346	328	335	359	1368	1,15	1,09	1,12	1,20	
	W.R.	338	221	261	225	1045	1,13	0,74	0,87	0,75	
	K.G.	325	383	435	501	1644	1,08	1,28	1,45	1,67	
	E.G.	557	404	358	498	1817	1,86	1,35	1,19	1,66	
	L.M.	302	331	428	773	1834	1,01	1,10	1,43	2,58	
Gruppe 2 L.R.	B.M.	484	508	498	603	2093	1,61	1,69	1,66	2,01	
	$\bar{x}$	392,0	362,5	385,8	493,2	1634	1,31	1,21	1,29	1,65	
	S.E.M.	103,3	95,4	84,5	189,9	375	0,35	0,32	0,28	0,63	
	R.T.	291	440	371	609	1711	0,97	1,47	1,24	2,03	
	B.A.	136	128	76	130	470	0,45	0,43	0,25	0,43	
	M.O.	384	358	423	451	1616	1,28	1,19	1,41	1,50	
Gruppe 3 N.R.	O.P.	490	371	377	584	1822	1,63	1,24	1,26	1,95	
	M.H.	201	279	282	365	1127	0,67	0,93	0,94	1,22	
	M.A.	234	282	364	526	1406	0,78	0,94	1,21	1,75	
	L.A.	797	444	457	580	2278	2,66	1,48	1,52	1,93	
	$\bar{x}$	361,9	328,9	335,7	463,6	1490	1,21	1,10	1,12	1,54	
	S.E.M.	229,3	110,5	126,8	170,4	574	0,75	0,37	0,42	0,57	
Gruppe 3 N.R.	U.S.	305	305	522	574	1706	1,02	1,02	1,74	1,91	
	M.J.	538	505	544	678	2265	1,79	1,68	1,81	2,26	
	$\bar{x}$	421,5	405,0	533,0	626,0	1986	1,41	1,35	1,78	2,09	
	S.E.M.	164,8	141,4	15,6	73,5	395	0,54	0,47	0,05	0,25	

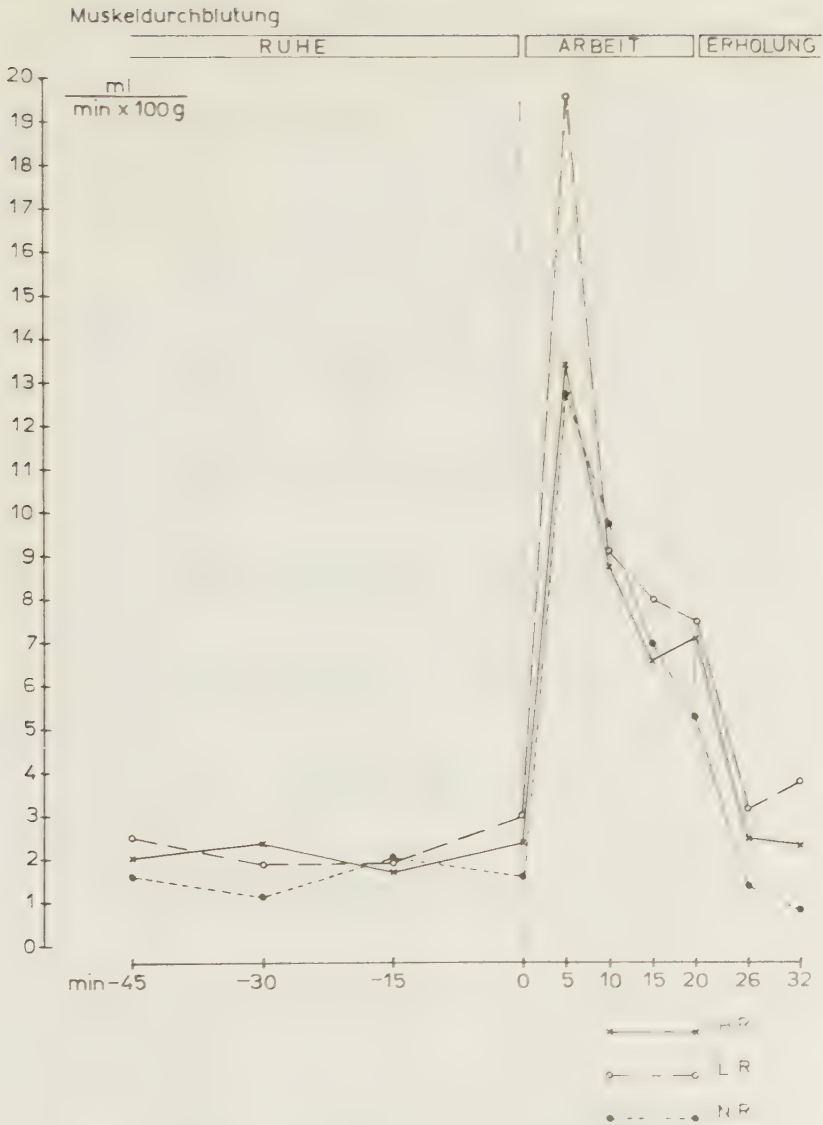


Abb.1. Muskeldurchblutung.

Tabelle 2

		-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1 H.R.	Name										
	T.D.	2,90	2,95	2,75	3,00	14,80	13,83	9,40	8,33	4,83	3,89
	W.R.	0,83	1,10	1,03	2,66	8,94	7,90	5,18	6,02	0,97	0,91
	K.G.	3,27	6,11	2,18	1,53	9,90	9,85	6,12	9,02	1,67	1,86
	E.G.	2,56	1,00	1,76	4,91	10,60	6,26	3,37	2,00	1,82	1,67
	L.M.	1,33	1,33	1,19	1,46	14,00	3,87	4,76	11,52	2,79	1,67
Gruppe 2 L.R.	B.M.	1,21	1,21	1,43	0,98	22,63	10,22	10,34	5,83	2,59	3,93
	R.F.	2,06	1,83	2,06	2,28	41,11	10,41	4,30	3,52	1,77	1,77
	B.A.	1,00	4,38	2,37	1,13	23,19	4,91	8,53	6,17	2,59	3,74
	M.O.	2,90	1,11	0,75	5,73	29,06	9,73	5,95	12,01	1,84	5,94
	O.P.	1,93	1,93	2,24	1,61	5,99	6,43	6,86	4,76	3,84	4,89
	M.H.	1,29	0,74	0,94	2,18	7,13	6,49	6,42	6,81	1,44	1,78
Gruppe 3 N.R.	M.A.	6,44	1,86	2,79	5,53	14,00	8,64	11,82	10,23	7,49	5,30
	L.A.	2,20	1,50	2,25	2,86	16,89	17,57	12,68	9,16	3,09	3,24
	U.S.	1,90	1,28	2,30	2,11	15,84	5,02	7,37	7,88	2,10	1,09
	M.J.	1,33	1,07	1,84	1,07	9,77	14,43	6,65	2,85	0,70	0,58

Einzelwerte der Durchblutungsgrößen (in ml/min x 100 g Gewebe) während des ganzen Versuches

Tabelle 3

	-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1										
H.R.										
$\bar{x}$	2,02	2,28	1,72	2,42	13,48	8,66	6,53	7,12	2,45	2,32
S.E.M.	0,42	0,82	0,27	0,59	2,06	1,41	1,12	1,36	0,55	0,52
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Gruppe 2										
L.R.										
$\bar{x}$	2,55	1,91	1,91	3,05	19,62	9,17	8,08	7,52	3,15	3,89
S.E.M.	0,69	0,44	0,29	0,70	4,74	1,59	1,18	1,16	0,79	0,63
N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Gruppe 3										
N.R.										
$\bar{x}$	1,62	1,18	2,07	1,59	12,81	9,75	7,01	5,37	1,40	0,84
S.E.M.	0,29	0,11	0,23	0,52	3,04	4,73	0,36	2,51	0,70	0,25
N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Mittelwerte der Durchblutungsgrößen (in ml/min x 100 g Gewebe) während des ganzen Versuches

S.E.M. mittlere Standardabweichung

 $\bar{x}$ Mittelwert

N Zahl der untersuchten Fälle

blutung aller drei Gruppen betrug zu Beginn $2,06 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$ Gewebe und blieb mit $2,35 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$ nach 45 Minuten annähernd konstant. Ein anderes Bild war jedoch schon nach den ersten 5 Minuten der Arbeitsphase zu beobachten. Bei allen Gruppen erfolgte eine signifikante Zunahme ($2a = 0,01$) der Durchblutung um das 6- bis 7-fache. Mit durchschnittlich $15,30 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$ erreichten sie zu diesem Zeitpunkt ihre maximale Durchblutung. Trotz fortgesetzter Arbeit folgte eine kontinuierliche Abnahme der Durchblutung, die nach 20 Minuten ca. $6,67 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$ Gewebe betrug und somit signifikant ($2a = 0,05$) niedriger war als die anfängliche Durchblutung unter Arbeitsbedingungen. Dennoch war sie während der ganzen Belastungsphase signifikant größer als zum Zeitpunkt der Ruhe. Ein weiteres Absinken der Durchblutung auf ca. $2,34 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$ Gewebe war in der Erholungsphase festzustellen. Die Durchblutung war während dieser Phase signifikant niedriger als am Ende der Belastung. 6 Minuten nach Belastung erreichten die Erholungswerte die Durchblutung unter Ruhebedingungen zu Versuchsbeginn.

Unsere Meßwerte (Tabelle 2 und 3) stimmen mit denen anderer Autoren wie Lindbjerg et al. (1965) und Bachl (1976) überein.

4. Kohlenhydratstoffwechsel

a) Glucose

Das Verhalten der Glucose ist den Abbildungen 2-5 und den Tabellen 4-7 zu entnehmen.

Arterielle Konzentrationen

Die "high responder" und die "low responder" zeigten, obwohl erstere signifikant mit ihren arteriellen Glucosewerten höher lagen, während des ganzen Versuchsablaufes einen ähnlichen Kurvenverlauf (Abb. 2). In beiden Gruppen führte ein Anstieg von 6 bis 8 mmol/l 15 Minuten nach Beginn der Glucoseinfusion zu einem steady state zwischen 12,03 mmol/l und 14,09 mmol/l. Im Gegensatz dazu stiegen die arteriellen Glucosespiegel bei der "non responder"-Gruppe auch nach der 15. Minute weiter an, bis am Versuchsende ein Wert von 19,58 mmol/l erreicht wurde. Diese Gruppe unterschied sich nicht nur im Ausgangswert (10,53 mmol/l), sondern auch zu allen anderen Zeitpunkten signifikant von den beiden anderen Kollektiven (Tab. 5; Abb. 2, 5).

Venöse Konzentrationen

Die venösen Werte unterschieden sich bezüglich ihres Verlaufes und ihrer signifikanten Unterschiede nur unwesentlich von den arteriellen.

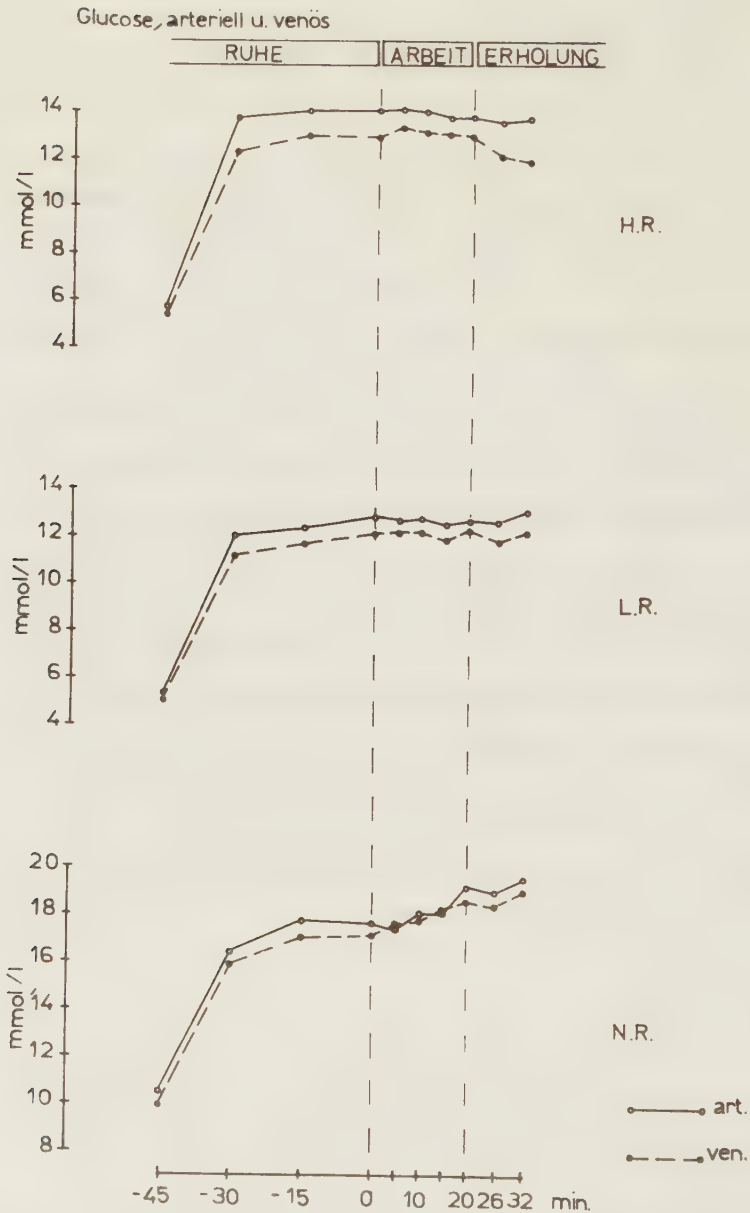


Abb.2. Glucosekonzentration im arteriellen und venösen Blut
(bei Gruppe N.R. Beginn der Skala bei 8 mmol/l).

Tabelle 4

Gruppe 1		-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
H.R.	Name										
	T.D.	6,546	14,677	15,822	15,664	16,052	15,482	14,631	15,467	14,561	14,605
	W.R.	5,499	13,028	13,404	13,971	13,881	13,659	13,917	14,215	13,748	14,102
	E.G.	5,670	15,091	15,551	14,403	14,402	14,824	14,354	13,723	14,017	14,034
	L.N.	4,493	11,105	11,401	11,289	11,033	11,099	11,112	10,802	10,829	10,901
	B.M.	6,309	14,920	14,138	14,881	15,092	15,193	14,644	14,735	14,441	14,604
Gruppe 2											
L.R.	R.F.	5,118	12,032	-	12,908	12,920	12,763	12,783	12,638	12,954	13,375
	B.A.	4,510	11,707	12,314	-	13,690	13,475	13,043	13,047	13,194	13,780
	M.O.	7,130	13,797	14,135	14,450	13,958	14,477	14,356	14,370	14,132	14,236
	O.P.	5,232	13,525	13,897	15,059	14,822	14,400	14,423	15,117	14,172	12,749
	M.H.	4,983	10,438	10,618	11,198	11,024	10,997	10,338	10,579	10,693	14,075
	N.A.	5,131	11,359	11,523	11,410	10,914	11,255	11,024	11,282	10,853	11,172
	L.A.	4,999	11,322	11,691	12,033	11,438	12,401	11,993	11,717	12,491	12,342
Gruppe 3											
N.R.	U.S.	12,473	14,833	19,552	18,105	17,855	18,535	18,210	19,993	18,999	20,032
	M.J.	8,592	14,987	15,960	17,105	16,980	17,605	18,000	18,414	18,881	19,118

Verhalten der arteriellen Glucosewerte während des ganzen Versuches

Angabe sind die Einzelwerte der untersuchten Probanden in mmol/l.

Tabelle 5

	-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1										
H.R.										
$\bar{a}$	5,703	13,764	14,063	14,042	14,092	14,051	13,732	13,788	13,519	13,649
S.E.M.	0,359	0,760	0,801	0,743	0,847	0,801	0,668	0,801	0,688	0,698
$\bar{v}$	5,408	12,313	12,972	12,886	13,391	13,180	13,080	13,013	12,135	11,881
S.E.M.	0,283	0,737	0,736	0,731	0,802	0,761	0,726	0,665	0,530	0,544
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Gruppe 2										
L.R.										
$\bar{a}$	5,286	12,026	12,363	12,843	12,681	12,824	12,566	12,679	12,641	13,118
S.E.M.	0,330	0,462	0,569	0,656	0,592	0,526	0,590	0,622	0,534	0,421
$\bar{v}$	5,039	11,192	11,706	12,169	12,218	12,251	11,867	12,344	11,837	12,217
S.E.M.	0,353	0,543	0,523	0,654	0,507	0,469	0,558	0,680	0,538	0,463
N	7	7	6	6	7	7	7	7	7	7
Gruppe 3										
N.R.										
$\bar{a}$	10,533	16,410	17,756	17,605	17,418	18,070	18,105	19,204	18,940	19,575
S.E.M.	1,940	1,423	1,796	0,500	0,437	0,465	0,105	0,789	0,059	0,457
$\bar{v}$	9,931	15,895	17,040	17,158	17,595	17,763	18,180	18,618	18,355	19,043
S.E.M.	1,898	1,665	1,724	0,624	0,451	0,369	0,431	0,816	0,204	0,096
N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Arterielle und venöse Mittelwerte der Glucose (in mmol/l) während des ganzen Versuches

$\bar{a}$ mittlere arterielle Konzentration

$\bar{v}$ mittlere venöse Konzentration

Weitere verwendete Symbole siehe Tabelle 3.

Ein Vergleich der arteriellen und venösen Kurvenverläufe innerhalb der einzelnen Gruppen zeigte, daß bei den Gruppen H.R. und L.R. die venösen Mittelwerte während des ganzen Versuchsablaufes unter den arteriellen lagen. Dieses Bild war bei den N.R. nur während der Ruhe- und Erholungsphase zu beobachten. Ein ganz anderes Verhalten ergab sich bei Arbeit, in der nach 5- und 15-minütiger Belastung der mittlere venöse Spiegel 0,18 mmol/l bzw. 0,08 mmol/l über dem mittleren arteriellen Wert lag, was einem Glucoseefflux entsprach (Tab. 5; Abb. 2). Positive a-v-Differenzen dagegen fanden wir nach 10 und 20 Minuten Arbeit. Wegen der geringen Patientenzahl dieser Gruppe wurde auf Signifikanzberechnungen verzichtet.

Glucoseaufnahme

Der Ausgangswert der Glucoseaufnahme (Produkt aus a-v-Differenz x Durchblutung), der bei Gruppe H.R. 0,48 $\mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$, bei Gruppe L.R. 0,84 $\mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$ und bei Gruppe N.R. 0,98 $\mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$ betrug, änderte sich bei den drei Gruppen durch die Glucoseinfusion in unterschiedlicher Weise. Während die Glucoseinfusion bei den H.R. bei fortbestehenden Ruhebedingungen zu einer signifikanten Mehraufnahme führte, ergaben sich keine Veränderungen bei den L.R. und den N.R.

In der Arbeitsphase verhielten sich "high responder" und "low responder" ähnlich. Beide reagierten auf die Arbeit nach 5 Minuten mit einem starken Anstieg der Glucoseaufnahme auf 10,25 $\mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$ bzw. 9,76 $\mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$, der nach 20 Minuten

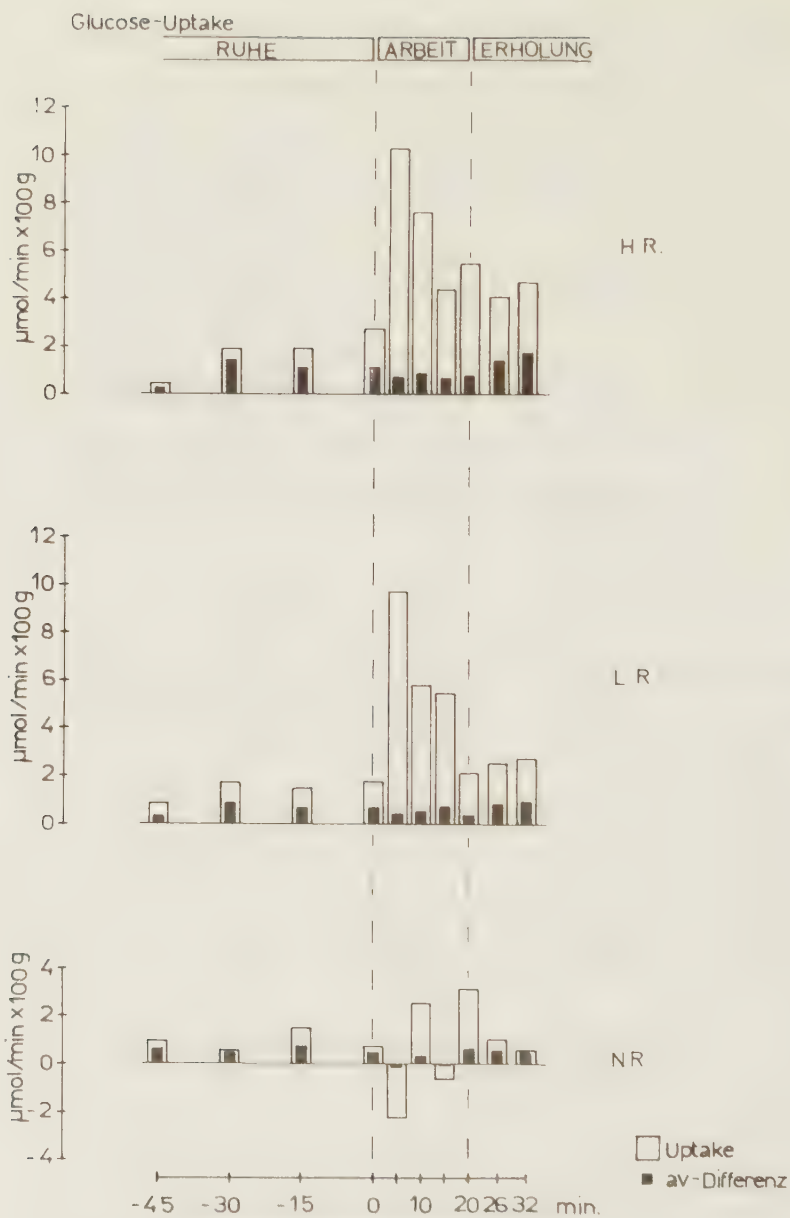


Abb.3. Glucoseumsatz und arteriovenöse Differenz der Glucosekonzentration.

Tabelle 6

	-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1										
H.R.	0,476	1,937	1,882	2,771	10,250	7,603	4,382	5,465	4,085	4,649
S.E.M.	0,248	0,310	0,511	0,673	2,243	2,445	0,967	2,122	2,095	2,117
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Gruppe 2										
L.R.	0,843	1,757	1,483	1,769	9,758	5,807	5,456	2,146	2,516	2,781
S.E.M.	0,458	0,465	0,503	0,414	5,112	1,843	1,160	1,431	0,735	0,373
N	7	7	6	6	7	7	7	7	7	7
Gruppe 3										
N.R.	0,984	0,580	1,500	0,647	-2,306	2,542	-0,643	3,075	1,003	0,586
S.E.M.	0,240	0,230	0,315	0,035	0,704	0,513	2,312	1,330	0,778	0,597
N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Verhalten der Gewebsaufnahme von Glucose während des ganzen Versuches

Angabe sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen in $\mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$.

wieder mit $5,46 \mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$ Gewebe bei Gruppe H.R. und $2,15 \mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$ Gewebe bei Gruppe L.R. unterschiedlich stark abfiel. Dennoch war bei beiden die Glucoseaufnahme während Arbeit signifikant ($2a = 0,01$) größer als unter Ruhebedingungen. Auffallend war die Reaktion der "non responder" auf Arbeit: Es kam zu einem Glucoseefflux nach 5 bzw. 15 Minuten Arbeit (Abb. 3; Tab. 6). Trotz vorübergehender Glucoseaufnahme nach 10 und 20 Minuten Arbeit wurde das Niveau der beiden anderen Gruppen, die während Arbeit keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, nicht erreicht.

In der Erholungsphase zeigte sich bei der "non responder"-Gruppe bezüglich der Glucoseaufnahme kein signifikanter Unterschied gegenüber den vorausgegangenen Versuchsabschnitten. Trotz des starken Abfalls des Glucose-Uptake im Vergleich zur Arbeitsphase in den beiden anderen Gruppen, blieben die Werte signifikant über denen der "non responder".

Zusammenfassend ergab sich wie bei den arteriellen Glucosespiegeln ein ähnliches Verhalten der "high responder" und "low responder", während die "non responder" erheblich davon abwichen (Tab. 5, 6; Abb. 2, 3).

Fraktionelle Glucoseaufnahme

Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$1. \quad a = 100 \%$$

$$2. \quad a-v = \quad \times \%$$

$$\times = \text{frakt. Aufnahme} = \frac{(a-v) \times 100}{a} \%$$

Fraktionelle Glucoseaufnahme

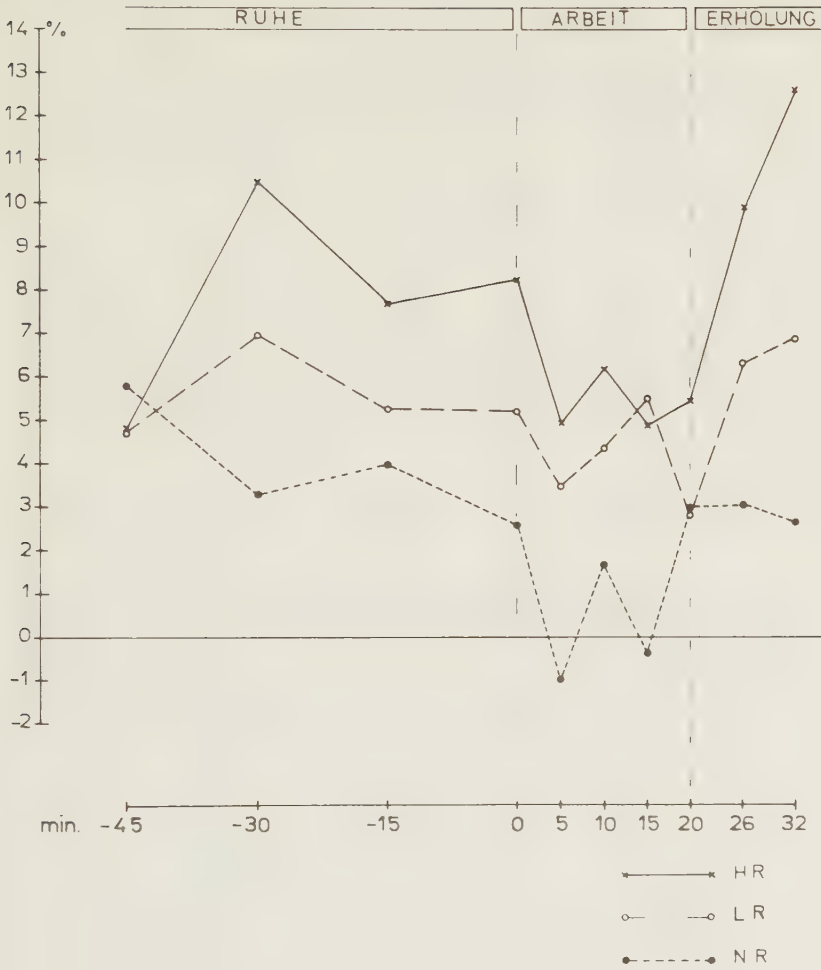


Abb.4. Fraktionelle Glucoseaufnahme.

Tabelle 7

	-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1										
H.R.	4,82	10,55	7,73	8,29	4,97	6,22	4,90	4,43	9,96	12,64
S.E.M.	2,30	2,27	1,39	1,13	0,43	1,09	0,84	1,38	2,34	2,80
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Gruppe 2										
L.R.	4,81	7,04	5,29	5,23	3,47	4,37	5,53	2,79	6,35	6,91
S.E.M.	1,50	1,80	1,68	1,58	1,30	0,98	0,85	1,36	1,51	1,40
N	7	7	6	6	7	7	7	7	7	7
Gruppe 3										
N.R.	5,84	3,30	4,04	2,56	-1,02	1,69	-0,41	3,06	3,09	2,66
S.E.M.	0,68	1,75	0,00	0,78	0,05	0,49	1,80	0,26	1,37	2,76
N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Verhalten der fraktionellen Aufnahme von Glucose während des ganzen Versuches

Angegeben sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen in Prozent (%).

GLUCOSE :

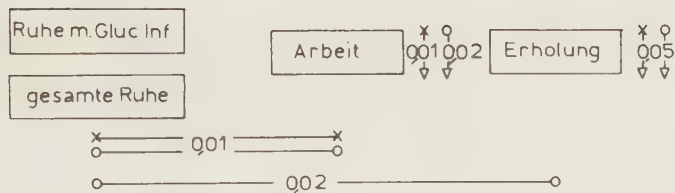
arteriell:



venös :



Uptake:



fraktionelle Aufnahme:

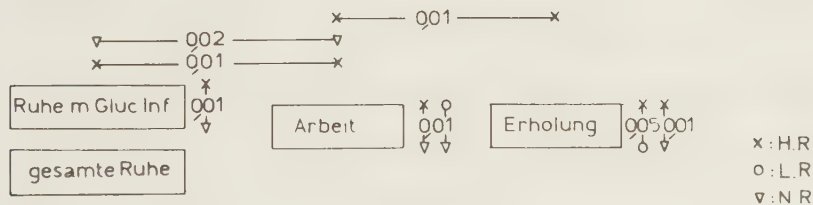


Abb.5. Signifikanzen innerhalb der einzelnen und zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich des Glucosestoffwechsels.

Mit 4,82 % beim Kollektiv der "high responder", 4,01 % bei L.R. und 5,84 % bei N.R. lagen bei allen Gruppen annähernd gleiche Ausgangswerte vor. Nach 15-minütiger Glucoseinfusion ergab sich bei den beiden ersten Gruppen ein mehr oder weniger starker Anstieg; die dritte Gruppe hingegen fiel um 2,54 % ab. Der weitere Verlauf der Ruhephase ergab eine signifikant größere fraktionelle Aufnahme der Gruppe H.R. verglichen mit Gruppe N.R.; die "low responder" hoben sich von keiner der beiden charakteristisch ab (Tab. 7; Abb. 4, 5).

In der folgenden 20-minütigen Arbeitsperiode lag bei den H.R. und den N.R. die frakt. Glucoseaufnahme signifikant niedriger als zur Ruhephase bei laufender Glucoseinfusion. Der bereits festgestellte Unterschied dieser Gruppen blieb weiterhin erhalten.

Ein sprunghafter Anstieg der frakt. Glucoseaufnahme in der Erholungsphase zeigte sich nur bei der "high responder"-Gruppe; die beiden anderen Gruppen ließen keine bedeutende Änderung zur vorausgegangenen Versuchsperiode erkennen.

b) Lactat

Das Verhalten des Lactats ist den Abbildungen 6-8 und den Tabellen 8, 9 zu entnehmen.

Arterielle Konzentrationen

Die arteriellen Ausgangswerte der drei Kollektive lagen auf annä-

hernd gleichem Niveau. Im weiteren Verlauf der Ruhephase stiegen die Spiegel der "high responder" kontinuierlich auf 1,53 mmol/l an und lagen somit signifikant über den beiden anderen Gruppen. Eine arbeitsbedingte Erhöhung der arteriellen Lactatspiegel ergab sich bei allen Gruppen.

Die abschließende Erholungsphase unterschied sich bei keiner Gruppe signifikant von der vorausgehenden Arbeitsphase, obwohl bei Betrachtung der Mittelwerte (Tab. 8) ein leichter Abfall zu erkennen war. Vom Ausgangswert abgesehen, lagen die Werte der H.R. während des ganzen Versuches signifikant über denen der beiden anderen.

Venöse Konzentrationen

Die venösen Lactatspiegel waren bei den H.R. und N.R. fast identisch und lagen um ca. 0,28 mmol/l über denen der L.R. Leichte Anstiege der Lactatspiegel ergaben sich bei laufender Glucoseinfusion und fortgesetzter Ruhe für die Gruppen H.R. und L.R.

In der Arbeitsphase kam es bei allen drei Gruppen schon nach 5 Minuten zu einem auffallenden Anstieg. Diese gegenüber Ruhe signifikant erhöhten Lactatwerte blieben während der ganzen Arbeit bestehen. Die "high responder" und die "non responder", die nahezu identische Mittelwerte von 3,51 mmol/l bzw. 3,27 mmol/l erreichten, lagen höher als die Gruppe der "low responder", deren Maximum nur 1,76 mmol/l betrug.

Die 12-minütige Erholungsphase führte bei allen Gruppen zu einem deutlichen Abfall der venösen Lactatspiegel, wobei sich rechnerisch

Lactat, arteriell u. venös

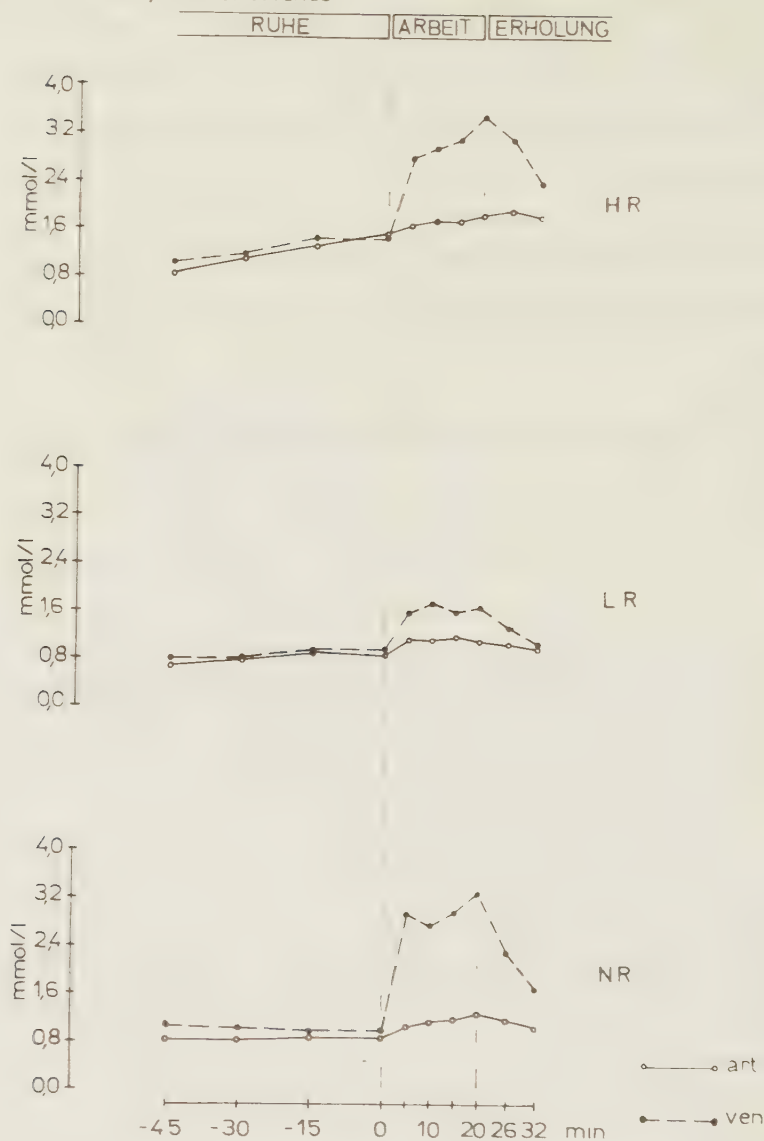


Abb.6. Lactatkonzentration im arteriellen und venösen Blut.

Tabelle 8

	-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1										
H.R.										
$\bar{a}$	0,884	1,105	1,354	1,531	1,673	1,793	1,806	1,904	1,920	1,794
S.E.M.	0,074	0,079	0,133	0,174	0,191	0,201	0,193	0,176	0,167	0,143
$\bar{v}$	1,056	1,185	1,479	1,513	2,825	2,955	3,096	3,515	3,120	2,384
S.E.M.	0,129	0,079	0,145	0,141	0,304	0,384	0,286	0,345	0,203	0,252
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Gruppe 2										
L.R.										
$\bar{a}$	0,708	0,826	0,936	0,886	1,176	1,153	1,200	1,144	1,105	1,015
S.E.M.	0,106	0,126	0,175	0,110	0,128	0,134	0,110	0,099	0,114	0,110
$\bar{v}$	0,797	0,837	0,946	0,947	1,612	1,758	1,604	1,706	1,361	1,035
S.E.M.	0,101	0,108	0,156	0,125	0,228	0,308	0,225	0,178	0,135	0,096
N	7	7	6	6	7	7	7	7	7	7
Gruppe 3										
N.R.										
$\bar{a}$	0,853	0,841	0,888	0,879	1,067	1,189	1,222	1,305	1,217	1,075
S.E.M.	0,000	0,000	0,031	0,077	0,064	0,081	0,130	0,149	0,114	0,064
$\bar{v}$	1,066	1,037	1,026	1,017	2,990	2,765	2,993	3,269	2,327	1,755
S.E.M.	0,012	0,027	0,061	0,093	0,721	0,844	0,923	0,762	0,180	0,225
N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Arterielle und venöse Mittelwerte des Lactats (in mmol/l) während des ganzen Versuches

jedoch nur bei Gruppe L.R. ein signifikanter ($2a = 0,01$) Unterschied zur vorausgegangenen Arbeit ergab. Wie schon bei der Arbeitsperiode, lagen auch hier die Erholungswerte der "high responder" und der "non responder" signifikant ($2a = 0,01$) über den Spiegeln der Gruppe der "low responder".

Ein Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen Ruhe und Erholung zeigte in allen drei Gruppen signifikant höhere Lactatwerte in der Erholungsphase.

Bei einer gemeinsamen Betrachtung der arteriellen und venösen Spiegel der drei Gruppen (Abb. 6) wiesen in Ruhe nur die "non responder" einen signifikanten Unterschied auf. In der Belastungsphase lagen die venösen Werte aller Gruppen signifikant ($2a = 0,01$) über den arteriellen Spiegeln. In der Erholungsphase dagegen traf dies nur noch für die Gruppen H.R. und N.R. zu.

Lactatabgabe

Bei allen drei Gruppen war während der gesamten Ruhephase eine nur minimale Lactatabgabe festzustellen, die $0,38 \mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$ Gewebe nicht überschritt. Auch durch Infusion der Glucoselösung zeigte sich keine Änderung.

Ein gänzlich anderes Bild ergab sich durch die Belastung. Der Abb. 7 sind signifikant höhere Lactatabgaben jeder Gruppe während der gesamten Arbeit zu entnehmen. Das Maximum erreichten alle drei Gruppen gemeinsam nach 5 Minuten Arbeit, wobei die Gruppe der "non responder" mit $22,62 \mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$ Gewebe die höchste Freisetzung

Lactat - Release

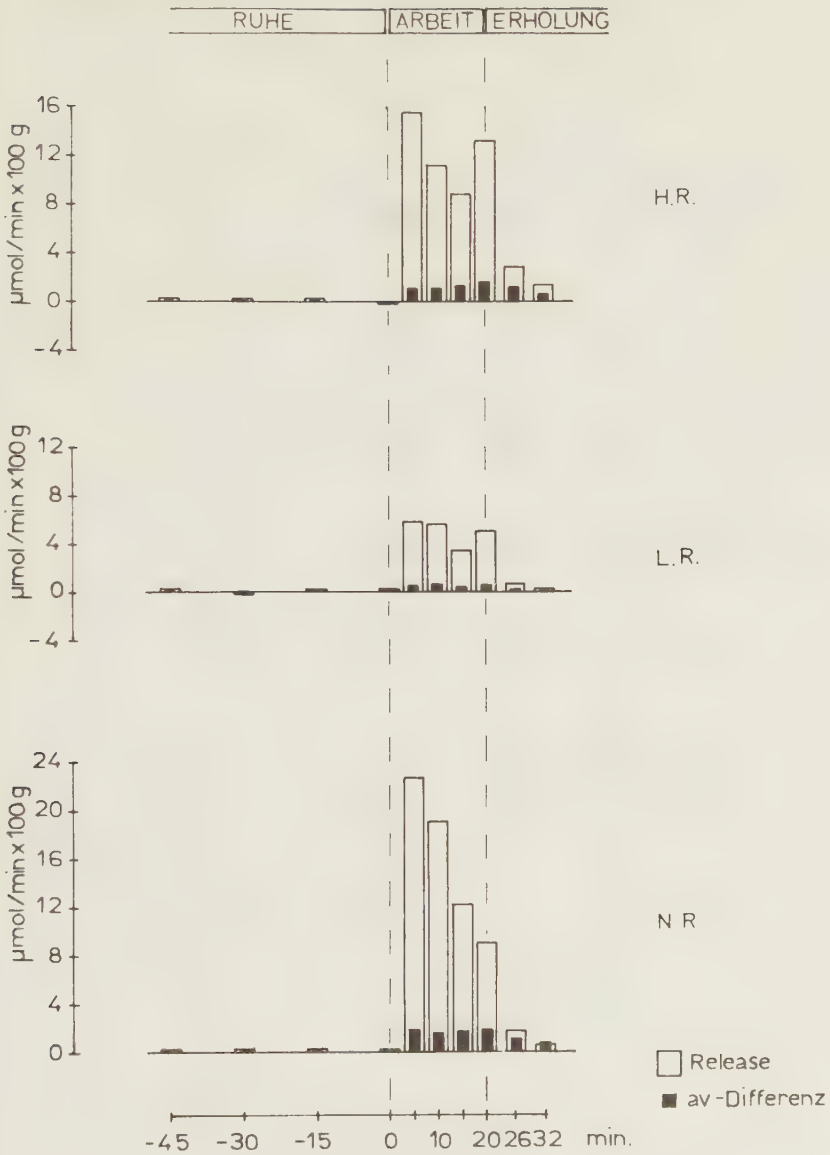


Abb.7. Lactatumsatz und arteriovenöse Differenz der Lactatkonzentration.

Tabelle 9

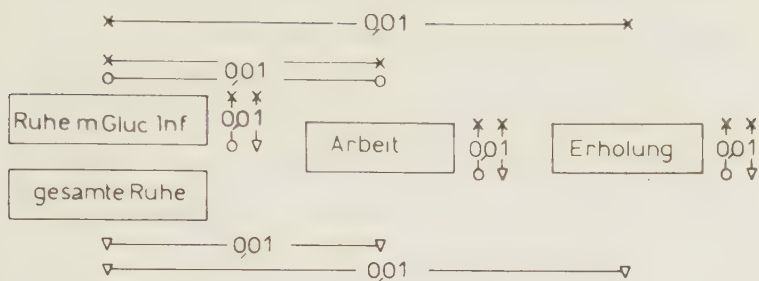
		-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1											
H.R.	$\bar{x}$	0,380	0,093	0,137	-0,041	15,599	11,188	8,892	13,090	2,821	1,490
S.E.M.	S.E.M.	0,130 6	0,053 6	0,255 6	0,265 6	3,025 6	3,899 6	2,289 6	4,885 6	0,656 6	0,630 6
Gruppe 2											
L.R.	$\bar{x}$	0,200	-0,055	0,030	0,167	7,723	7,606	3,506	4,944	0,677	0,211
S.E.M.	S.E.M.	0,087 7	0,169 7	0,091 6	0,090 6	4,019 7	4,089 7	1,911 7	2,174 7	0,305 7	0,315 7
Gruppe 3											
N.R.	$\bar{x}$	0,342	0,228	0,279	0,213	22,623	18,975	12,130	8,999	1,760	0,641
S.E.M.	S.E.M.	0,048 2	0,012 2	0,030 2	0,047 2	2,585 2	14,894 2	4,922 2	1,655 2	1,188 2	0,415 2

Verhalten der Gewebsabgabe von Lactat während des ganzen Versuches

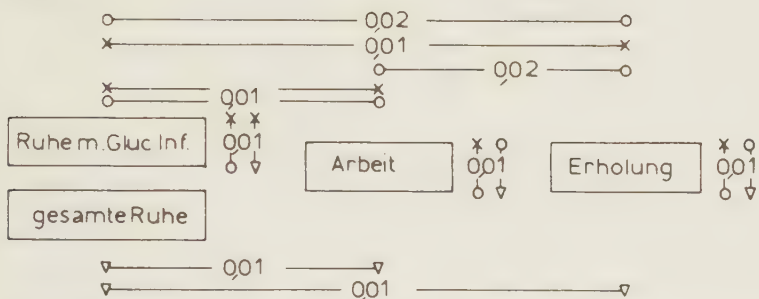
Angegeben sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen in $\mu\text{mol}/\text{min} \times 100$ g Gewebe.

LACTAT

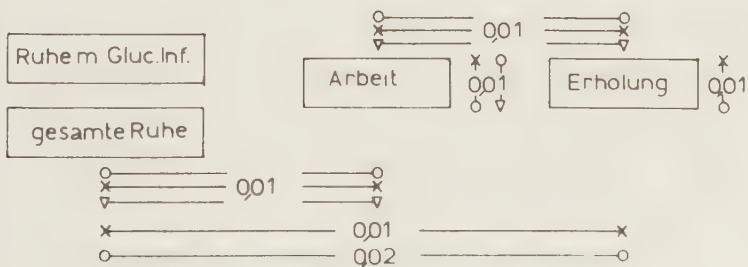
arteriell.



venös:



Release:



x: HR

o: LR

v: NR

Abb.8. Signifikanzen innerhalb der einzelnen und zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich des Lactatstoffwechsels.

erkennen ließ, gefolgt von der "high responder"-Gruppe mit $15,60 \mu\text{mol/min} \times 100 \text{ g Gewebe}$ und den L.R. mit $7,72 \mu\text{mol/min} \times 100 \text{ g Gewebe}$. Ein Vergleich der Gruppen untereinander ergab, daß die Gruppen H.R. und N.R., die hinsichtlich der Lactatabgabe keine signifikanten Unterschiede zeigten, sich unter Belastung von der Gruppe L.R., die eine wesentlich geringere Lactatabgabe aufwies, signifikant ($2a = 0,01$) abhoben. Die Lactatfreisetzung nahm in Erholung bei allen drei Gruppen signifikant ($2a = 0,01$) ab; dennoch lag sie bei den H.R. und den L.R. signifikant ($2a = 0,01$) höher als in Ruhe.

c) Pyruvat

Das Verhalten des Pyruvats ist den Abbildungen 9, 10, 11 und den Tabellen 10, 11 zu entnehmen.

Arterielle Konzentrationen

Die Gruppen H.R. und L.R. ließen zu Versuchsbeginn mit $0,078 \text{ mmol/l}$ und $0,071 \text{ mmol/l}$ ähnliche Ausgangswerte erkennen. Gruppe N.R. dagegen lag mit $0,056 \text{ mmol/l}$ deutlich niedriger. Die nun folgende Glucoseinfusion unter beibehaltener Ruhe führte bei der "high responder"-Gruppe nach 45 Minuten mit $0,172 \text{ mmol/l}$ zu einem deutlichen Anstieg des arteriellen Pyruvatspiegels. Die Ruhewerte unter Infusionsbedingungen unterschieden sich bei den H.R. und L.R. signifikant ($2a = 0,01$ bzw. $0,05$) von dem Ausgangswert unter Grundumsatzbedingungen. Die Reaktion der "non responder" war mit einem Anstieg auf $0,064 \text{ mmol/l}$ minimal.

Pyruvat, arteriell u. venös

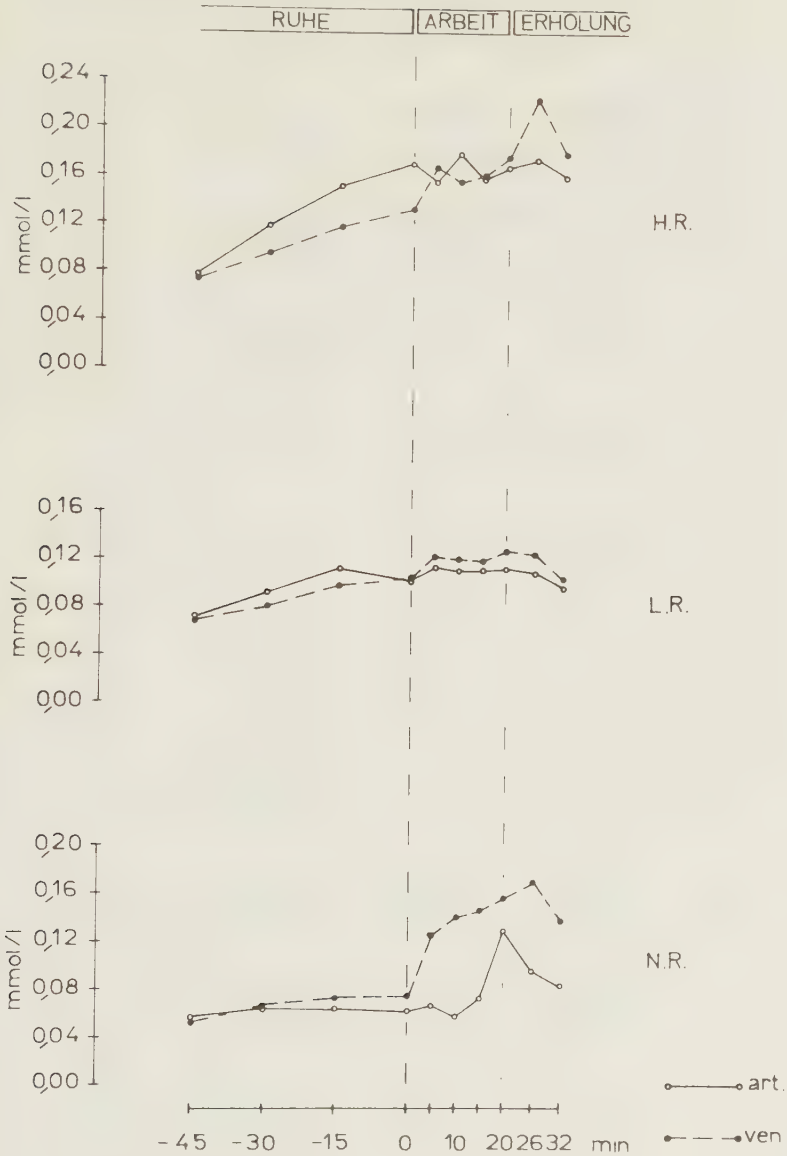


Abb.9. Pyruvatkonzentration im arteriellen und venösen Blut.

Tabelle 10

	-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1										
H.R.										
$\bar{a}$	0,078	0,119	0,153	0,172	0,157	0,181	0,158	0,169	0,174	0,160
S.E.M.	0,010	0,009	0,020	0,020	0,029	0,022	0,029	0,018	0,020	0,020
$\bar{v}$	0,077	0,097	0,120	0,134	0,169	0,156	0,160	0,176	0,226	0,180
S.E.M.	0,006	0,006	0,007	0,012	0,016	0,029	0,026	0,014	0,017	0,010
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Gruppe 2										
L.R.										
$\bar{a}$	0,071	0,091	0,113	0,102	0,114	0,110	0,110	0,113	0,110	0,098
S.E.M.	0,010	0,014	0,016	0,011	0,013	0,011	0,008	0,007	0,005	0,012
$\bar{v}$	0,071	0,082	0,098	0,103	0,122	0,121	0,118	0,127	0,124	0,103
S.E.M.	0,005	0,011	0,016	0,011	0,007	0,005	0,000	0,008	0,014	0,000
N	7	7	6	6	7	7	7	7	7	7
Gruppe 3										
N.R.										
$\bar{a}$	0,056	0,064	0,064	0,061	0,066	0,058	0,073	0,131	0,096	0,082
S.E.M.	0,000	0,007	0,007	0,000	0,007	0,000	0,000	0,054	0,016	0,012
$\bar{v}$	0,053	0,067	0,073	0,075	0,126	0,141	0,147	0,157	0,171	0,139
S.E.M.	0,000	0,007	0,007	0,016	0,007	0,014	0,014	0,019	0,000	0,020
N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Arterielle und venöse Mittelwerte des Pyruvats (in mmol/l) während des ganzen Versuches

In der folgenden Arbeitsphase zeigten die arteriellen Spiegel (Abb. 9) der Gruppen H.R. und L.R. trotz einiger Schwankungen keinen weiteren Anstieg mehr. Das Niveau, das am Ende der Ruhephase erreicht wurde, blieb während der gesamten Belastung erhalten. Ein Vergleich der Arbeitsphase mit der Ruhephase unter Infusionsbedingungen ergab bei keiner der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied. Bei Gruppe N.R. dagegen stieg der arterielle Spiegel in den letzten 5 Minuten der Arbeit von 0,073 mmol/l auf 0,131 mmol/l an (Abb. 9). Ein signifikanter Unterschied zwischen Ruhe- und Arbeitswerten war trotz dieses Anstieges, der vermutlich auf die geringe Probandenzahl zurückzuführen war, nicht zu erkennen.

Wie schon bei Belastung, so zeigten die "high responder" und die "low responder" auch während der 12-minütigen Erholung ein ähnliches Verhalten. Beide ließen nach dieser Zeit einen minimalen Abfall der arteriellen Pyruvatkonzentration erkennen. Dieser war bei Gruppe N.R. zwar deutlicher, aber ein signifikanter Unterschied zur Arbeitsphase fand auch hier nicht statt. Innerhalb der einzelnen Gruppen unterschieden sich nur bei den N.R. die Erholungswerte signifikant von den Ruhewerten.

Eine Betrachtung der drei Gruppen untereinander ergab, daß die Werte der "high responder" im Verlauf der ganzen unter Glucoseinfusion stehenden Versuchsphase signifikant höher lagen als die Werte der "low responder" und der "non responder". Ein ähnlicher Unterschied war, die Erholungsphase ausgenommen, auch zwischen den Gruppen L.R. und N.R. zu erkennen.

Venöse Konzentrationen

Das Bild der venösen Werte entsprach bei Versuchsbeginn, mit geringen Abweichungen, dem der arteriellen Konzentrationen. Die Glucoseinfusion führte bei allen drei Gruppen, trotz unveränderter Ruhe, zu einem Anstieg der mittleren venösen Pyruvatspiegel. Ein Vergleich der Gruppen untereinander zeigte, daß die "high responder" während Ruhe bei laufender Infusion signifikant ($2a = 0,01$) höhere Werte hatten als die "non responder" und die "low responder". Letztere unterschieden sich in diesem Zeitraum ebenfalls signifikant ($2a = 0,05$) von Gruppe N.R.

In der folgenden Arbeitsphase verzeichneten alle drei Gruppen einen deutlichen Anstieg und unterschieden sich signifikant ($2a = 0,01$) von den venösen Spiegeln der Ruhephase (Abb. 9, 11). Beachtenswert war, daß die Gruppe L.R. mit ihren Werten signifikant unter denen der beiden anderen lag, die in diesem Abschnitt ein annähernd gleiches Niveau erreichten.

Die abschließende Erholungsphase ergab wieder ein ähnliches Verhalten der Gruppen H.R. und N.R., die in den ersten 6 Minuten nach Ende der Belastung einen weiteren Anstieg der venösen Pyruvatwerte verzeichneten, um in den folgenden 6 Minuten um ca. $0,040 \text{ mmol/l}$ abzufallen. Gruppe L.R. hingegen reagierte unmittelbar nach Ende der Arbeit mit einem Abfall der Pyruvatspiegel (Tab. 10). Ein Vergleich der Erholungs- mit der Arbeitsphase ergab bei den H.R. signifikant höhere Erholungswerte im Gegensatz zu den L.R., die mit ihren Werten signifikant ($2a = 0,05$) niedriger lagen. Keine signifikanten Unterschiede waren bei der "non responder"-Gruppe zu

erkennen. Identisch, d.h. signifikant höher, verhielten sich alle 3 Gruppen in Erholung bezogen auf Ruhe.

Arterielle und venöse Werte unterschieden sich bei den H.R. nur zum Zeitpunkt der Ruhe unter Infusionsbedingungen, wobei die arteriellen Spiegel signifikant höher lagen. Bei den L.R. und N.R. fanden sich unter Arbeit signifikant höhere venöse Werte, die in der Erholungsphase nur noch von den N.R. beibehalten wurden.

Pyruvataufnahme und -abgabe

Zu Versuchsbeginn nahmen alle drei Gruppen mit Werten zwischen $0,004 \mu\text{mol/min} \times 100 \text{ g Gewebe}$ und $0,007 \mu\text{mol/min} \times 100 \text{ g Gewebe}$ (Tab. 11) minimal Pyruvat auf. Während die "high responder" auf die Glucoseinfusion mit einer zunehmenden Pyruvataufnahme ins Gewebe reagierten, zeigten die "low responder" nur eine minimale Zunahme des Pyruvat-Uptake; die "non responder" antworteten mit einem leichten Pyruvatefflux. Bei einem Vergleich der Gruppen hoben sich die "high responder" mit dieser vermehrten Pyruvataufnahme in der Ruhephase unter Infusionsbedingungen sowohl von Gruppe L.R. als auch von Gruppe N.R. signifikant ab.

Dieser Unterschied bestand auch in der Arbeitsphase fort, in der die "low responder" und die "non responder" kontinuierlich Pyruvat abgaben; unterbrochen wurde diese Kontinuität bei den H.R. durch eine zweimalige Pyruvataufnahme (Abb. 10).

In der Erholungsphase gaben alle Gruppen Pyruvat ab. Diese Abgabe lag jedoch bei den Gruppen L.R. und N.R. im Vergleich zur Arbeitsphase signifikant niedriger.

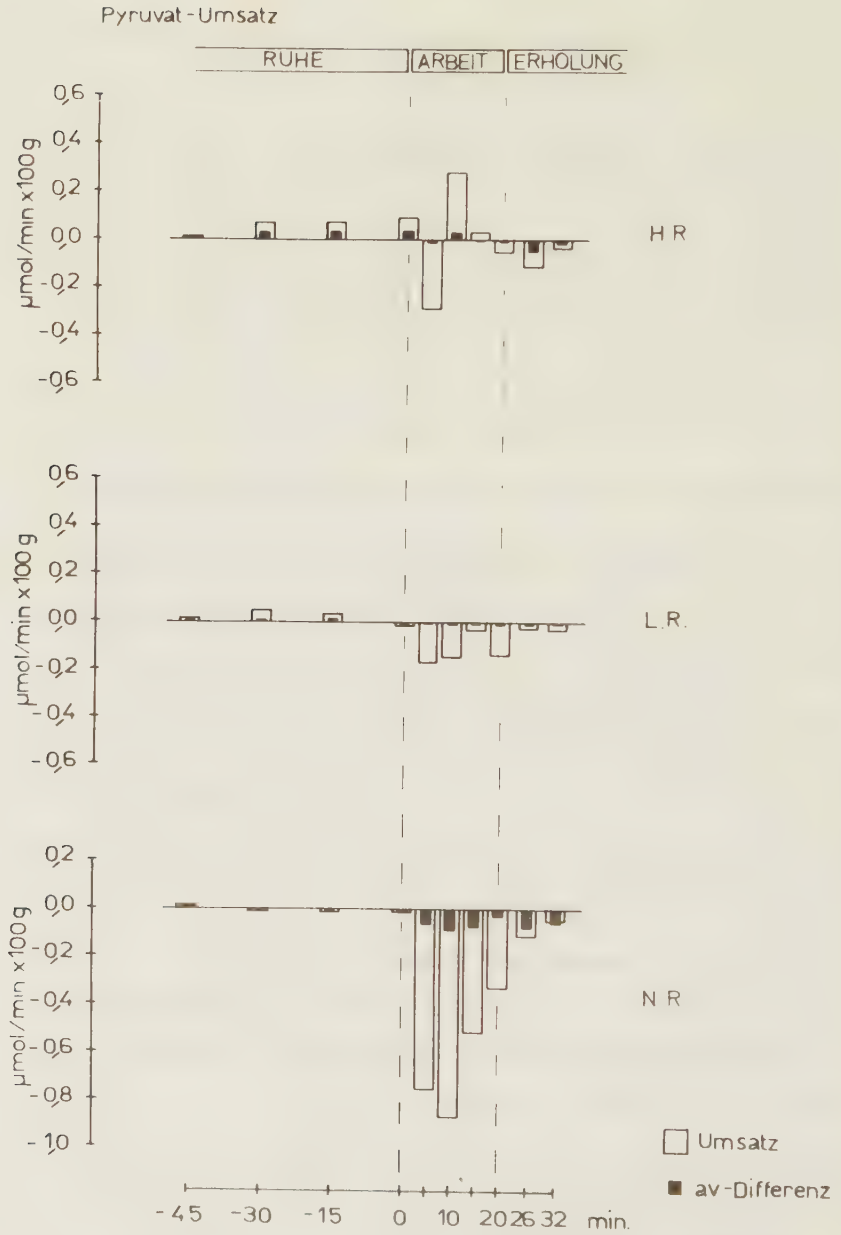


Abb.10. Pyruvatumsatz und arteriovenöse Differenz der Pyruvatkonzentration.

Tabelle 11

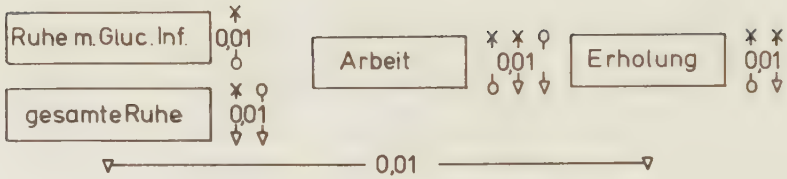
	-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1										
H.R.										
$\bar{x}$	0,007	0,065	0,071	0,089	-0,298	0,282	0,027	-0,057	-0,115	-0,034
S.E.M.	0,014	0,034	0,036	0,039	0,252	0,199	0,065	0,101	0,019	0,057
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Gruppe 2										
L.R.										
$\bar{x}$	0,004	0,043	0,032	-0,009	-0,167	-0,144	-0,038	-0,139	-0,026	-0,032
S.E.M.	0,016	0,044	0,026	0,015	0,232	0,056	0,073	0,095	0,037	0,055
N	7	7	6	6	7	7	7	7	7	7
Gruppe 3										
N.R.										
$\bar{x}$	0,004	-0,004	-0,013	-0,015	-0,758	-0,869	-0,518	-0,326	-0,117	-0,045
S.E.M.	-	0,007	0,007	-	0,113	0,507	0,061	0,462	0,076	0,007
N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Verhalten der Gewebsaufnahme- bzw. -abgabe von Pyruvat während des ganzen Versuches

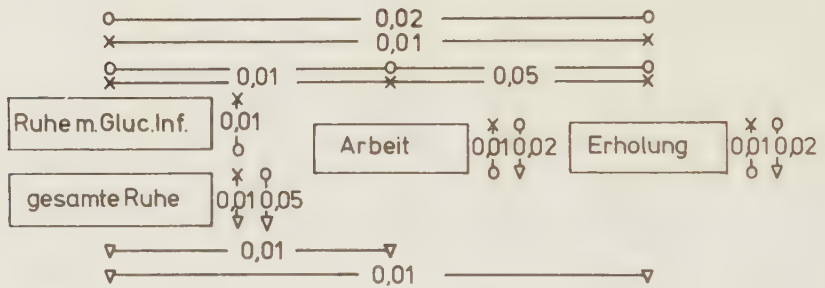
Angegeben sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen in $\mu\text{mol}/\text{min} \times 100$ g Gewebe.

PYRUVAT:

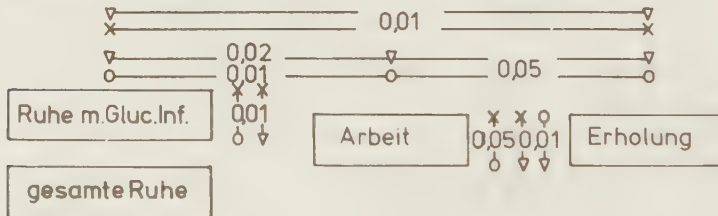
arteriell:



venös:



Umsatz:



x H.R.
 o L.R.
 v N.R.

Abb.11. Signifikanzen innerhalb der einzelnen und zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich des Pyruvatstoffwechsels.

d) Insulin

Das Verhalten des Insulins ist den Abbildungen 12, 13, 14 und den Tabellen 12, 13, 14 zu entnehmen.

Arterielle Konzentrationen

Für die Einteilung der Patienten in die drei Gruppen war allein der durch die Glucoseinfusion hervorgerufene maximale Anstieg der arteriellen Insulinspiegel ausschlaggebend. Die Maxima der Gruppe H.R. schwankten im Verlauf des Versuches zwischen 121,94 $\mu\text{E/ml}$ und 59,24 $\mu\text{E/ml}$, die der Gruppe L.R. zwischen 42,88 $\mu\text{E/ml}$ und 17,94 $\mu\text{E/ml}$. Die Patienten der Gruppe N.R. zeigten keine Reaktion auf die Infusion.

Die Ausgangswerte zu Grundumsatzbedingungen lagen bei allen drei Gruppen nahe beieinander. Nach einer Infusionsdauer von 15 Minuten stiegen die arteriellen Spiegel der Gruppen H.R. und L.R. mit 37,03 $\mu\text{E/ml}$ und 22,67 $\mu\text{E/ml}$ signifikant ($2a = 0,01$) über den Anfangswert. Die Insulinwerte der Gruppe N.R. sanken mit 8,33 $\mu\text{E/ml}$ minimal ab und zeigten von geringen Schwankungen abgesehen im weiteren Verlauf keine wesentliche Änderung. Ein kontinuierlicher, jedoch signifikant unterschiedlicher, Anstieg der arteriellen Mittelwerte zeigte sich im Versuchsablauf bei den Kollektiven der "high responder" und "low responder" (Abb. 12, 14 und Tab. 12, 13).

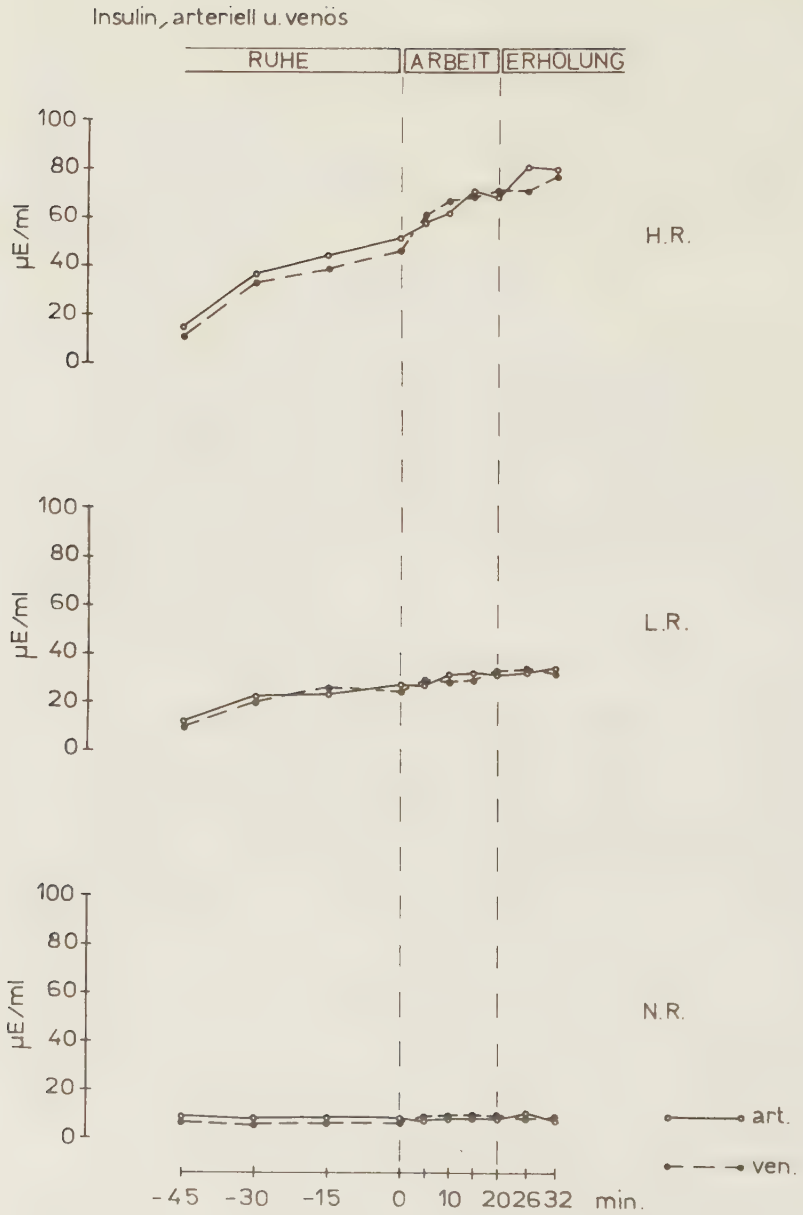


Abb.12. Insulinkonzentration im arteriellen und venösen Blut.

Tabelle 12

		-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1											
H.R.	Name										
	T.D.	17,54	36,78	55,62	79,72	88,14	90,32	112,89	111,83	142,09	121,94
	#.R.	10,67	40,77	42,93	63,00	70,09	71,05	79,09	64,43	77,41	98,15
	K.G.	13,16	48,91	54,79	57,09	61,59	57,56	61,94	62,67	76,05	75,18
	E.G.	11,54	47,70	53,84	51,50	56,34	71,41	78,22	72,22	89,44	65,75
	L.M.	14,13	34,39	44,37	41,63	49,37	45,33	51,77	56,93	56,28	59,22
	B.N.	9,06	13,61	17,22	20,06	26,46	38,76	42,57	37,92	43,10	59,24
Gruppe 2											
L.R.	R.F.	9,96	35,36	-	29,55	32,32	29,72	37,77	35,76	40,39	42,88
	B.A.	20,94	25,18	29,20	31,83	29,77	36,73	34,27	33,89	36,01	37,32
	M.O.	16,80	27,10	31,90	31,33	32,96	39,88	36,47	35,76	34,28	35,24
	O.P.	8,96	20,25	21,27	26,80	25,81	32,26	31,64	34,26	38,47	39,79
	M.H.	9,17	20,27	24,33	27,06	31,06	31,16	33,30	34,37	34,03	38,43
	M.A.	8,49	17,40	20,62	23,73	26,01	28,69	27,40	27,45	25,00	26,27
	L.A.	8,52	13,16	12,45	16,48	16,26	16,90	19,03	19,57	17,60	17,94
Gruppe 3											
N.R.	U.S.	9,11	8,39	10,10	10,34	8,95	9,99	9,93	9,52	11,05	8,84
	M.J.	9,71	8,27	8,37	7,59	8,22	8,95	9,40	9,11	9,15	8,47

Verhalten der arteriellen Insulinwerte während des ganzen Versuches
 Angegeben sind die Einzelwerte der untersuchten Personen in $\mu\text{E}/\text{ml}$.

Tabelle 13

		-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1											
H.R.	$\bar{a}$	12,68	37,03	44,80	52,17	58,67	62,41	71,08	67,67	80,73	79,91
	S.E.M.	1,22	5,24	5,95	8,25	8,44	7,77	10,22	10,01	14,01	10,29
	$\bar{v}$	10,72	33,50	39,63	46,96	60,93	67,10	69,15	71,62	71,08	77,45
	S.E.M.	0,94	5,03	5,34	7,21	9,16	14,73	11,77	12,35	13,89	10,83
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Gruppe 2											
L.R.	$\bar{a}$	11,83	22,67	23,30	26,68	27,74	30,76	31,41	31,58	32,25	33,98
	S.E.M.	1,88	2,75	2,82	2,01	2,19	2,75	2,43	2,27	3,06	3,32
	$\bar{v}$	11,30	21,21	26,67	25,48	28,82	29,26	29,93	32,79	32,31	33,27
	S.E.M.	1,77	2,80	5,90	2,43	2,93	2,99	3,01	2,95	2,95	3,45
	N	7	7	6	7	7	7	7	7	7	7
Gruppe 3											
N.R.	$\bar{a}$	9,41	8,33	9,24	8,97	8,59	9,47	9,67	9,32	10,10	8,66
	S.E.M.	0,30	0,06	0,87	1,37	0,37	0,52	0,27	0,21	0,95	0,19
	$\bar{v}$	8,56	7,53	8,35	8,07	9,40	9,59	10,34	10,21	9,95	9,48
	S.E.M.	0,13	0,45	1,61	0,91	0,41	0,34	1,83	0,24	0,75	0,00
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Arterielle und venöse Mittelwerte des Insulins (in $\mu\text{E/ml}$) während des ganzen Versuches

Venöse Konzentrationen

Der venöse Kurvenverlauf entsprach, wie auch die daraus berechneten Signifikanzen, bis auf wenige Abweichungen, dem Verhalten der arteriellen Spiegel (Abb. 12, 13, 14; Tab. 12, 13).

Insulinaufnahme und -abgabe

Die größte Insulinaufnahme verzeichnete die Gruppe H.R. zu Versuchsbeginn mit $5,16 \mu\text{E}/\text{min} \times 100 \text{ g Gewebe}$, gefolgt von den Gruppen N.R. und L.R.; in der restlichen unter Glucoseinfusion stehenden Ruhephase unterschieden sich die "high responder" signifikant von der Gruppe der "low responder" und "non responder" (Abb. 13, 14; Tab. 14). Die Belastungsphase führte bei den H.R. zu einer relativ starken Insulinabgabe, die sich kurzfristig nach 15 Minuten Arbeit in eine Insulinaufnahme umkehrte. Im Gegensatz zu der "non responder"-Gruppe, bei der sich während Belastung ein ununterbrochener Insulinefflux zeigte, war dieser bei den L.R. nach 10 und 15 Minuten von einem Insulin-Uptake unterbrochen.

Eine Insulinaufnahme wurde bei den H.R. und L.R. - wenn auch signifikant niedriger - in Erholung gemessen. Die "non responder" wichen von diesem Verhalten durch eine geringe Insulinabgabe (Tab. 14) am Versuchsende ab.

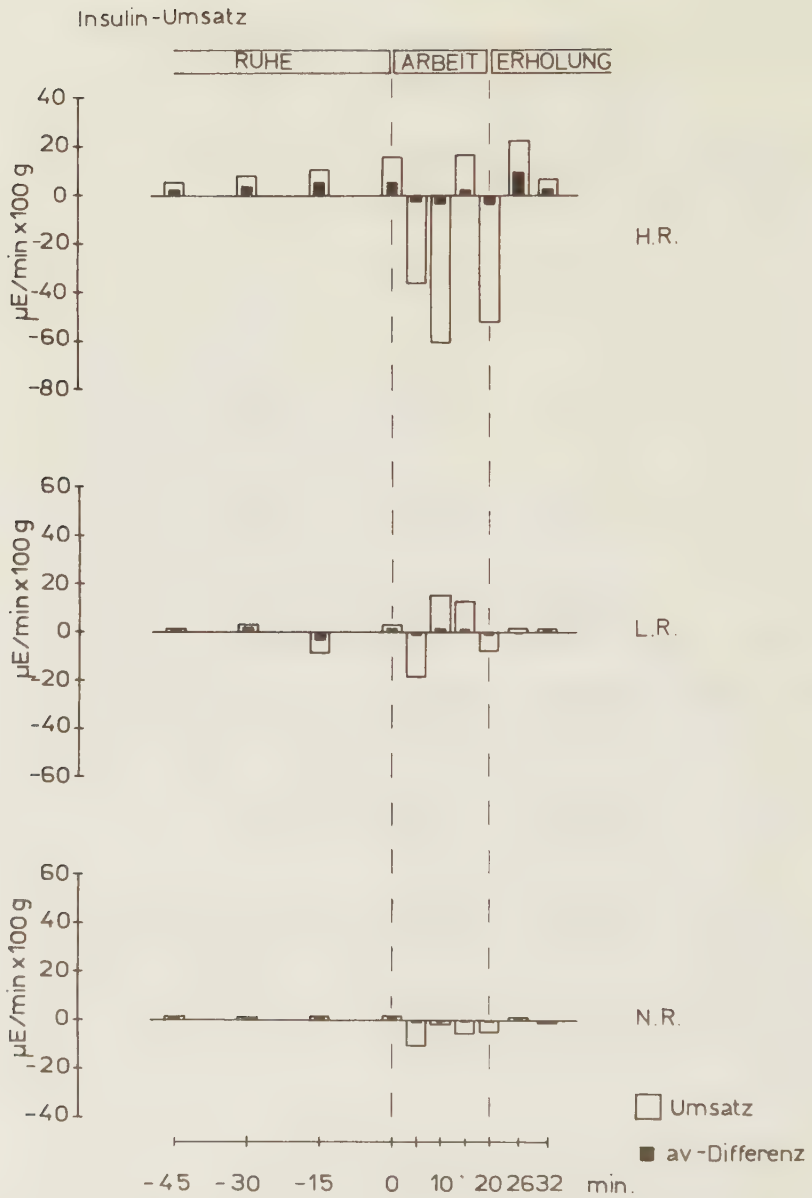


Abb.13. Insulinumsatz und arteriovenöse Differenz der Insulin-
konzentration.

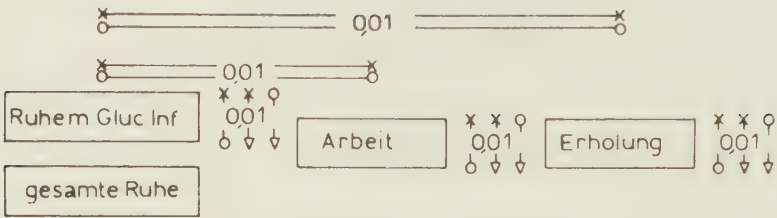
Tabelle 14

	-45°	-30°	-15°	0°	5°	10°	15°	20°	26°	32°
Gruppe 1										
H.R.	5,16	8,15	10,56	15,77	-36,06	-60,41	16,57	-52,05	22,30	6,71
S.E.M.	2,72	3,13	4,25	6,03	27,55	88,87	22,61	29,93	7,84	3,89
N	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6
Gruppe 2										
L.R.	0,34	2,73	-8,32	2,39	-18,26	15,40	12,74	-7,81	2,16	1,36
S.E.M.	0,10	0,96	9,69	2,72	47,35	9,71	16,53	9,17	3,42	3,91
N	7	7	6	7	7	7	7	7	7	7
Gruppe 3										
N.R.	1,25	1,00	1,66	1,67	-10,53	-1,95	-5,30	-4,89	1,40	-0,65
S.E.M.	0,45	0,69	1,34	1,20	3,09	2,25	11,22	2,44	2,49	0,06
N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

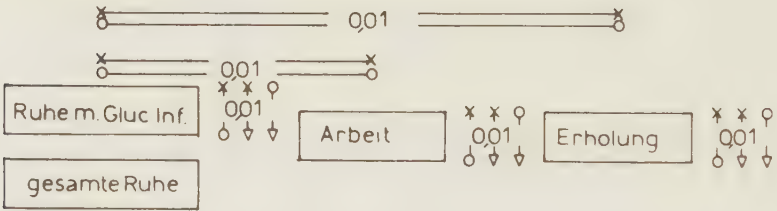
Verhalten der Gewebsaufnahme- bzw. -abgabe von Insulin während des ganzen Versuches
 Angegeben sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen in $\mu\text{E}/\text{min}$ x 100 g Gewebe.

INSULIN:

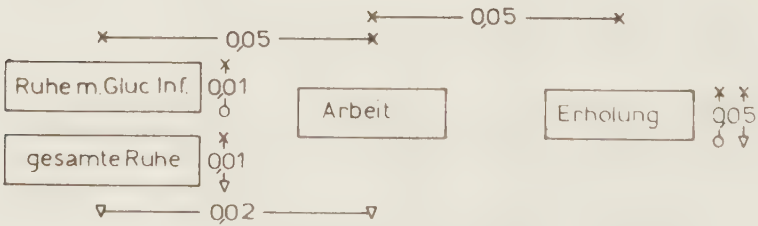
arteriell:



venös:



Umsatz:



x HR

o: L.R.

v: NR

Abb.14. Signifikanzen innerhalb der einzelnen und zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich des Insulinstoffwechsels.

V. DISKUSSION

Unsere Untersuchungen sollten mit ihren Ergebnissen zur weiteren Aufklärung des Kohlenhydratstoffwechsels der Muskulatur beitragen. Nach Abnahme eines Nüchternwertes unter Grundumsatzbedingungen wurden simultan 3 weitere arterielle und venöse Blutabnahmen bei fortgesetzter körperlicher Ruhe abgenommen, wobei jedoch durch einen primären Glucosebolus plus eine anschließende kontinuierliche Glucoseinfusion die Blutzuckerspiegel angehoben wurden. Nach Erreichen eines Glucosegleichgewichtes folgte eine 20-minütige Arbeit gefolgt von einer 12 Minuten dauernden Erholungsphase.

Für die Einteilung der Patienten in die drei Gruppen war allein der durch die Glucoseinfusion hervorgerufene maximale Anstieg der arteriellen Insulinspiegel ausschlaggebend. In Anlehnung an den anglo-amerikanischen Sprachgebrauch bezeichneten wir die Gruppe mit dem stärksten Insulinanstieg als "high responder" (H.R.), die Gruppe mit weniger hohen Insulinspiegeln als "low responder" (L.R.) und die dritte Gruppe, die keinerlei Insulin-Reaktion auf die Infusion zeigte, als "non responder" (N.R.).

Im Kollektiv der "high responder" kam es während Glucoseinfusion unter fortbestehenden Ruhebedingungen, verglichen mit dem Nüchternwert, zu einer signifikanten Mehraufnahme von Glucose. Bei den Gruppen L.R. und N.R. hingegen resultierten keine signifikanten Veränderungen. In der Arbeitsphase verhielten sich die Gruppen H.R. und L.R. ähnlich. Beide reagierten auf Arbeit mit einem starken Anstieg der Glucoseaufnahme. Auffallend war hingegen die Reaktion der "non

responder" auf Arbeit. Es kam zu einem Glucoseefflux nach 5 bzw. 15 Minuten Arbeit.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fanden Ahlborg et al. (1974) während Arbeit einen markanten Zuwachs der Glucoseaufnahme bei Gesunden. Auch Bachl (1976) beschrieb, daß bei Gesunden Muskelarbeit zur Steigerung der Glucoseumsatzrate von $0,357 \mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$ in Ruhe auf $2,76 \mu\text{mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$ im weiteren Verlauf der Arbeitsphase führte. Am menschlichen Bein Gesunder berichteten Standl et al. (1975) und Wahren et al. (1971) über eine vermehrte Glucoseaufnahme, die bei Wahren nach 40 Minuten leichter Arbeit um das 7-fache und bei mäßig starker Arbeit um das 10- bis 20-fache die Aufnahme unter Ruhebedingungen überstieg. Whicelow et al. (1968) verglichen die periphere Glucoseaufnahme am rechten und linken Arm in Ruhe bei nüchternen Nichtdiabetikern und Diabetikern. In Nüchternheit war die Glucoseaufnahme am arbeitenden Arm, entsprechend unseren Ergebnissen, höher als am ruhenden Arm. Nach oraler Gabe von 50 g Glucose nahm die Glucoseaufnahme sowohl an der ruhenden, und in einem größeren Ausmaß, an der arbeitenden Extremität bei den Nichtdiabetikern zu.

Während die "high responder" und die "low responder" die von anderen Autoren bestätigte Mehraufnahme von Glucose bei Arbeit aufwiesen, beobachteten wir bei der Gruppe der "non responder" eine verminderte Glucoseaufnahme bzw. sogar einen Netto-Muskelefflux. Diesen reduzierten Glucose-Uptake beschreiben auch Whicelow et al. (1968), Standl et al. (1977) und Dieterle (1977) bei Diabetikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Der gemessene Glucose-

efflux während Arbeit stimmt mit den Messungen von Standl et al. (1975) und Wicklmayr et al. (1977) ebenfalls überein. Corsi et al. (1969) beschreiben eine Freisetzung von Glucose ins Blut nach Tetanisierung der Muskeln des Hinterbeines eines Hundes. Im Gegensatz zu den beschriebenen Befunden berichten Wahren et al. (1975) über eine in etwa gleichgroße Glucoseaufnahme in die Beinmuskulatur bei insulinspritzenden Diabetikern und Kontrollpersonen unter Arbeit. Obwohl das von Wahren verwendete Lente-Insulin 24 Stunden vor Versuchsbeginn abgesetzt wurde, besteht bei der langanhaltenden Wirkung dieses Insulins noch die Möglichkeit eines verbleibenden Insulinrestes. Die Potenzierung dieses Restes durch Arbeit bezüglich der Glucoseaufnahme, die Berger et al. (1975) beschreiben, könnte diese von unseren Ergebnissen abweichenden Befunde erklären.

Bei der Lactatabgabe zeigten die drei Gruppen ein annähernd ähnliches Verhalten während der gesamten Ruhephase. Es war nur eine minimale Lactatabgabe festzustellen, die auch durch Infusion der Glucoselösung keine Änderung erfuhr. Erst durch die körperliche Belastung wurde das Bild verändert. Abbildung 7, 8 sind signifikant höhere Lactatabgaben jeder Gruppe während der gesamten Arbeit zu entnehmen, wobei ein Vergleich der Gruppen untereinander ergab, daß H.R. und N.R., die hinsichtlich der Lactatabgabe keine signifikanten Unterschiede zeigten, sich unter Belastung von der Gruppe L.R. signifikant abhoben. In Erholung nahm die Lactatfreisetzung bei allen drei Gruppen signifikant ab.

Bei allen drei Gruppen übersteigt in Ruhe die Glucoseaufnahme bei weitem die Lactatproduktion (Abb. 15). Daraus kann man folgern, daß

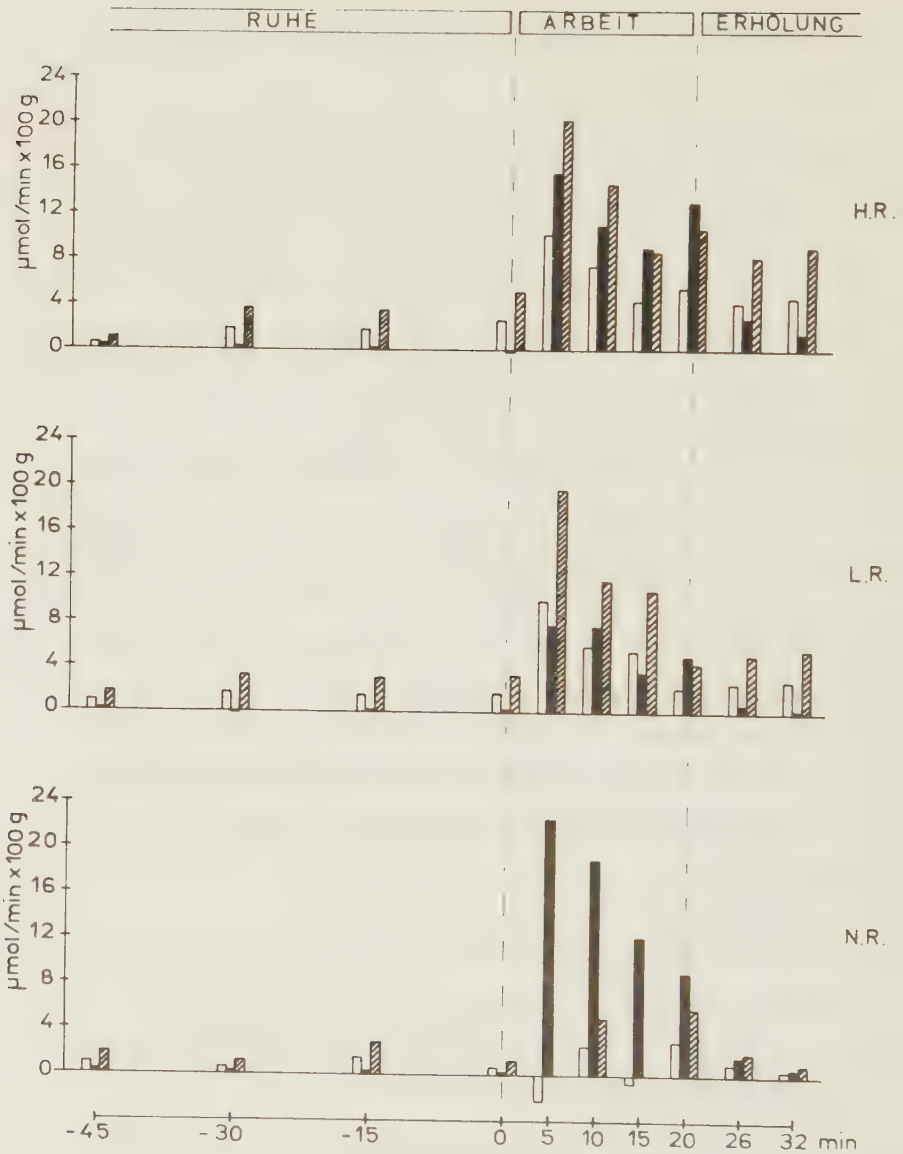


Abb.15. Durch die weißen Säulen ist die Glucoseaufnahme, durch die schwarzen Säulen die tatsächlich gefundene Lactatabgabe wiedergegeben. Die schräg schraffierten Säulen geben die theoretisch errechnete Lactatmenge an, die man finden müßte, wenn die aufgenommene Glucose vollständig zu Lactat abgebaut würde.

wenigstens ein Teil der Glucose zu Glykogen aufgebaut und gespeichert wird, um als Energiequelle für spätere Muskelkontraktionen zur Verfügung zu stehen. Während Arbeit erfolgte die beschriebene starke Zunahme der Lactatproduktion.

Unter der Voraussetzung, daß die gesamte aufgenommene Menge Glucose gleich wieder vollständig zu Lactat abgebaut wird, müßte zu gleichen Zeitpunkten die Lactatausschüttung immer doppelt so groß sein wie die Glucoseaufnahme.

$$\text{Lactatausschüttung } (\mu\text{mol/min} \times 100 \text{ g}) = \text{Glucoseaufnahme} \times 2$$

Die Abb. 15 zeigt die Gegenüberstellung von Glucoseaufnahme, gemessener Lactatproduktion und zu erwartender Lactatproduktion bei vollständigem Abbau. Daraus ergibt sich, daß das Kollektiv der "high responder" und der "low responder" in den ersten 10 bzw. 15 Minuten der Arbeit nur einen Teil der aufgenommenen Glucose zu Lactat abbaut. Erst nach 15 bzw. 20 Minuten Arbeit übersteigt die Lactatbildung die Glucoseaufnahme und muß durch den Abbau muskeleigenen Glykogens erklärt werden.

Der Vergleich unserer Ergebnisse bezüglich der Lactatfreisetzung mit den Resultaten anderer Untersuchungen zeigte, daß sowohl bei Bachl (1976), Birkner (1974) und Drost et al. (1977) ein exessiver Lactatanstieg unter Ergometerbelastung Stoffwechselgesunder beobachtet wurde. Auch Standl et al. (1977) und Staib (1977) berichten über vermehrte Lactatbildung Gesunder bei Arbeit.

Differierende Ergebnisse fanden sich bei vergleichender Betrachtung der Lactatfreisetzung bei Diabetikern und Gesunden. Zwischen dem

Lactat-Release der "high responder" und der "non responder" zeigte sich bei uns kein signifikanter Unterschied. Lediglich die "low responder" setzten signifikant weniger Lactat frei als die beiden anderen Kollektive. Bei Bachl (1976) ergaben sich zwischen Nichtdiabetikern und Diabetikern ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Kurvenverlauf. Drost et al. (1977) beschreiben als Ausdruck der Glykolyse und Minderung der Pyruvatoxydation unter Ergometerbelastung einen exessiven Lactatanstieg, der bei den Diabetikern ausgeprägter als bei Stoffwechselgesunden war. Diese Befunde stimmen überein mit den Befunden von Wahren et al. (1976) und stehen in einem gewissen Widerspruch zu den Resultaten von Standl et al. (1977), die in der Arbeitsphase bei Diabetikern eine deutlich niedrigere Lactatproduktion als bei Stoffwechselgesunden fanden.

Bezüglich des Pyruvatumsatzes zeigte sich, daß zu Versuchsbeginn alle drei Gruppen minimal Pyruvat aufnahmen. Während die "high responder" auf die Glucoseinfusion mit einer zunehmenden Pyruvataufnahme ins Gewebe reagierten, zeigten die "low responder" nur eine minimale Zunahme des Pyruvat-Uptake; die "non responder" antworteten mit einem leichten Pyruvatefflux. Während Arbeit gaben die L.R. und die N.R. kontinuierlich Pyruvat ab; unterbrochen wurde diese Kontinuität bei den H.R. durch eine zweimalige Pyruvataufnahme. In der Erholungsphase gaben alle Gruppen Pyruvat ab.

Die Pyruvatabgabe unter Ergometerbelastung, die bei unseren Versuchen bei der Gruppe der "non responder" am ausgeprägtesten war, ergab bei Drost et al. (1977) bei Diabetikern nur eine mäßige Erhöhung, während sie sich bei Stoffwechselgesunden nicht signifikant

veränderte. Standl et al. (1977) und Bachl (1976) fanden hinsichtlich der Pyruvatabgabe aus dem Muskel bei Arbeit keine Unterschiede zwischen Diabetikern und Normalkollektiv.

Bei der Mehrzahl der untersuchten Personen zeigte sich unter Ruhebedingungen bei unseren Versuchen eine Hormonaufnahme, eine Insulinfixation. Trotz wesentlich erhöhter BZ-Spiegel während der Glucoseinfusion beobachteten wir bei den zwei Diabetikern vom Erwachsenentyp, den N.R., keinerlei Anstieg der arteriellen Insulinspiegel. Schon unter Ruhebedingungen war der Insulin-Uptake bei der Gruppe der "non responder" im Vergleich zu der Gruppe der "high responder" sehr gering. Desgleichen war auch die Insulinproduktion während Arbeit geringer als bei Vergleichspersonen. Es ergab sich bei unserer Gruppe H.R. eine positive Korrelation zwischen Glucose-Uptake und Insulin-Uptake unter Ruhe bei laufender Glucoseinfusion, sowie eine negative Korrelation bei Arbeit, was einer erhöhten Glucoseaufnahme bei peripherer Insulinfreisetzung entspricht (Abb. 17). Ferner fanden wir eine enge Korrelation zwischen Leistung und den arteriellen Insulinkonzentrationen (Abb. 16).

Die von uns gefundene periphere Insulinproduktion während 20-minütiger Arbeit bei Gesunden und Diabetikern vom Erwachsenentyp wurde von Bachl (1976) ebenfalls festgestellt. Auch Dieterle (1973) berichtet von einem positiven arteriovenösen Insulingradienten bei Ruhe und Erholung, der sich während Arbeit umkehrte. Diese Umkehr erfolgte unabhängig davon, ob die Insulinkonzentrationen angestiegen waren oder nicht. Diese Umkehrung der arteriovenösen Insulindifferenzen während Arbeit stimmen überein mit der Freisetzung von Insulin aus peripheren Vorräten.

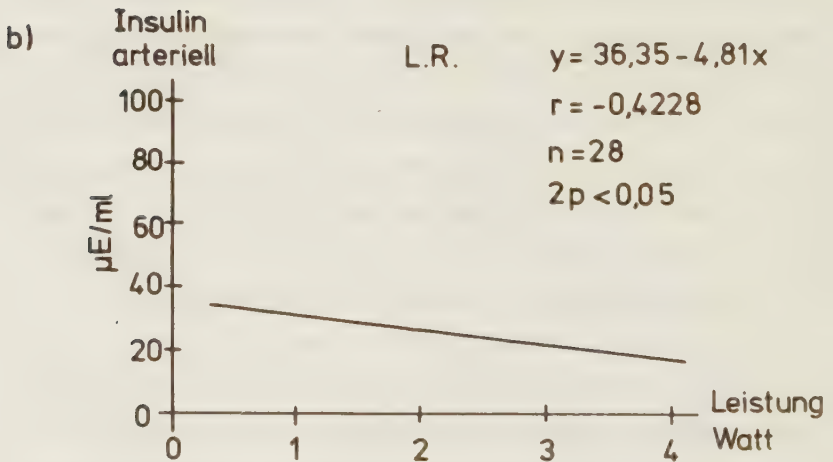
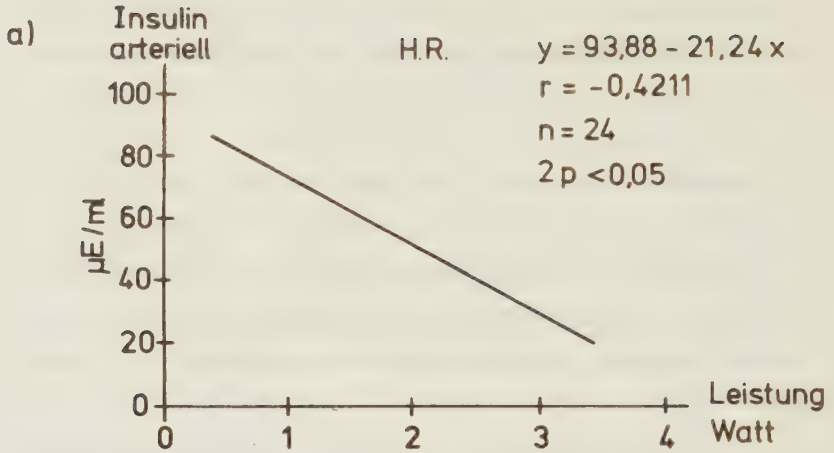


Abb.16. Beziehung zwischen mittlerer arterieller Insulinkonzentration und Leistung bei a) Gruppe H.R. und b) Gruppe L.R.

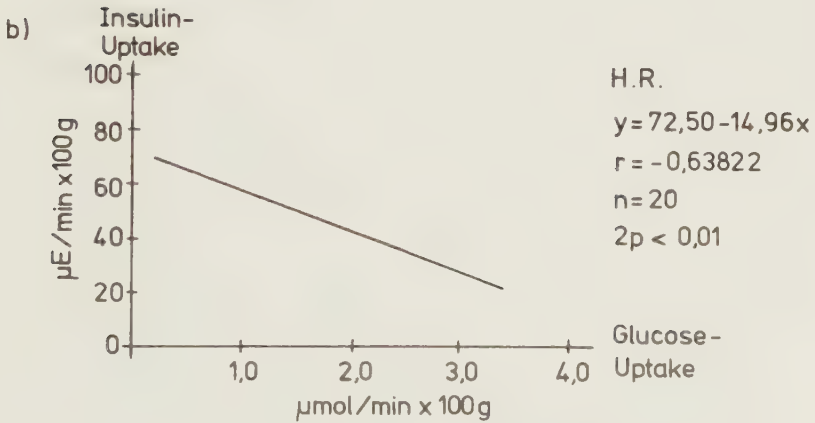
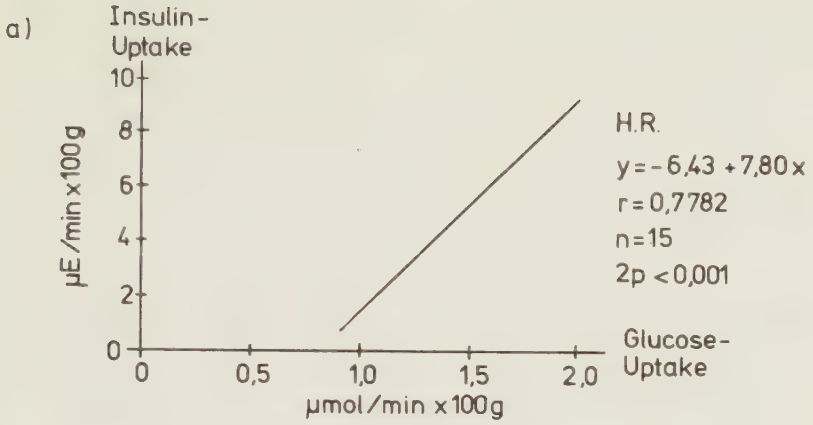


Abb.17. Beziehung der Gruppe H.R. zwischen Insulin-Uptake und Glucose-Uptake a) in Ruhe und b) während Arbeit.

Bezüglich der Glucoseaufnahme bzw. des Glucoseefflux während Arbeit bei der Gruppe der "non responder", der mit Messungen von Standl et al. (1977), Dieterle (1977) und Wicklmayr et al. (1977) übereinstimmt und auch bei Corsi et al. (1969) nach Tetanisierung der Muskeln des Hinterbeines eines Hundes gefunden wurde, kam es zu verschiedenen Versuchen diese Stoffwechselreaktion zu erklären.

Wicklmayr et al. (1977) begründeten den Nettoefflux der Glucose bei Diabetikern mit einem Anstau von Glucose-6-Phosphat, der zu einer Hemmung der Hexokinase führe. Somit unterbliebe die Phosphorylierung der entstehenden freien Glucose und sie würde deshalb nach außen abgegeben.

Corsi et al. (1969) beschreiben eine Anhäufung von Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat, die mit der Aktivierung der Glykogenolyse übereinstimmt. Der Gehalt an Fructose 1,6-DiP nahm nur sehr wenig zu, was darauf hinweist, daß Phosphofructokinase (PFK) und nicht Isomerase der begrenzende Teil der Glykolyse war. Bald nach Beginn des Tetanus stoppte die Glucoseaufnahme aus dem Blut vollkommen, oder es zeigte sich eine Freisetzung der Glucose in das Blut. Die Muskeln begannen erst wieder Glucose aufzunehmen als die Glykogenolyse unbedeutend wurde. Ein Stop der Glykogenolyse auf Höhe der PFK bzw. der Hexokinase müßte jedoch nur geringe Lactatanstiege zur Folge haben und würde bedeuten, daß bis zu diesem Zeitpunkt noch gar kein Energiegewinn vorläge. Die von uns gefundene Lactatproduktion während Arbeit bei der Gruppe der "non responder" läßt jedoch den Schluß zu, daß die ganze Abbaukette stimuliert wird. Helmreich et al. (1964) analysierten die Regulation der Glykolyse

in Beziehung zur Phosphorylase- und Phosphofruktokinaseaktivität. Obwohl die Lactatbildung bei ihnen durch Kontraktionen auf das 35-fache anstieg, bestand nur eine geringe Änderung im Glucose-6-P-Gehalt des Muskels. So eine enge Koordination der Enzymraten erfordert die Aktivierung beider übergeordneter Enzyme durch einen Mechanismus, welcher eine abgestimmte Antwort passend zur Höhe der Stimulation gibt. Im ruhenden Muskel liegen mindestens 95 % der Phosphorylase in der inaktiven b-Form vor. Drei Sekunden nach Beginn einer tetanischen Reizung des isolierten Muskels liegen 100 % der Phosphorylase in der aktiven Enzymkonformation (Phosphorylase a) vor. Ausgelöst wird die Aktivierung der Muskelphosphorylase 1. durch Kontraktionsreiz, 2. durch Adrenalin und 3. durch Anoxie. Für die Adrenalinwirkung wurde das $3'$, $5'$ -AMP als Mediator erkannt, das ferner die PFK aktiviert.

Berchtold et al. (1977) berichten über einen Anstieg der Plasmaspiegel der Katecholamine, die einerseits die Insulinsekretion hemmen und andererseits die Lipolyse im Plasma-Fettgewebe und die Glykogenolyse in der Leber stimulieren. Initial würde bei Arbeit also Glucose verbraucht, bis mit den wahrscheinlich katecholaminabhängigen Stoffwechselveränderungen (Senkung des Insulins, Erhöhung der FFS) der Muskel auf die Fettsäurekonsumption umgestellt werden könnte. Dies würde Glucose zugunsten des Hirnstoffwechsels sparen. Christensen et al. (1970) fanden, daß bei einem Vergleich zwischen gesunden Kontrollpersonen und jugendlichen Diabetikern während Ketose die Plasmakatecholamine der Diabetiker bei Ruhe doppelt so hoch und während Arbeit 8 mal höher waren als bei den Kontrollpersonen. Die vermehrte Adrenalinausschüttung und die damit verbundene

zunehmende Glykogenolyse könnte eventuell den von uns gemessenen Glucoseefflux bei Diabetikern während Arbeit erklären.

Eine wesentliche, noch immer ungeklärte Frage ist die nach dem Mechanismus der Glucoseaufnahme in die Muskulatur in Ruhe und während, sowie im Anschluß an eine Arbeit.

Berger et al. (1975) vermuten, daß der stimulierende Effekt der Arbeit bezüglich der Glucoseaufnahme die Gegenwart von Insulin erfordert, bzw. daß bei Abwesenheit von Insulin die Glucoseaufnahme durch Arbeit nicht erhöht ist infolge der Hemmung des Glucosetransportes in die Zelle. Auch 1977 berichten Berger et al. über eine Potenzierung der Wirkung subkutan oder i.m. injizierten Insulins durch Muskelarbeit, welche die wesentliche Ursache der nach sportlicher Betätigung auftretenden Hypoglykämien sein dürfte. Der Grund dürfte nach Berger die beschleunigte Resorption des exogenen Insulins in die Zirkulation durch hämodynamische Auswirkung der Muskelarbeit sein. Eine Steigerung der Insulinwirkung könnte nach Dieterle et al. (1969, 1971) auch durch hohe Lactatkonzentrationen erfolgen. Randle und Smith berichten, daß durch Anoxie am perfundierten Herzmuskel eine Stimulation der Glucoseaufnahme hervorgerufen wird. Durch Befunde von Goldstein et al. und Fredrickson et al. ergab sich die Hypothese, daß die arbeitende Muskulatur eine hormonelle Substanz freisetzt, die die Glucoseaufnahme stimuliert und bei Übertritt in die Zirkulation auch die Glucoseutilisation der inaktiven Muskulatur steigert.

Dieterle et al. (1973) beschreiben eine Insulinfreisetzung aus der arbeitenden Muskulatur, unabhängig davon, ob die Insulinkonzentra-

tionen angestiegen waren oder nicht. Rasio (1969, 1972) berichtet von Ergebnissen, die zeigen, daß große Mengen von zirkulierendem Insulin an das Gewebe des Vorderarms gebunden werden können, ohne daß sie einen Effekt auf die Glucoseaufnahme ausüben. Er nimmt an, daß die Insulinbindung am Gefäßendothel erfolgt und daß sie durch steigende Konzentration der Blutglucose reversibel ist. Einen mehr oder minder ausgeprägten Abfall der Insulinkonzentrationen bei gesunden Personen im strömenden Blut bei Muskelarbeit beschreibt Dieterle (1977), der von der Arbeitsintensität abhängig sei. Auch bei unseren Messungen zeigte sich bei den Gruppen H.R. und L.R. eine enge Korrelation zwischen Leistung und den arteriellen Insulinkonzentrationen (Abb. 16). Es ist bekannt, daß während Muskelarbeit neben anderen katabol wirksamen Hormonen Adrenalin und Noradrenalin vermehrt sezerniert werden, die einen inhibitorischen Effekt auf das inkretorische Pankreas ausüben. Es lag daher nahe, die während einer Arbeit abfallenden Insulinspiegel auf eine verminderte pankreatische Insulinsekretion, verursacht durch erhöhte Katecholamine, zurückzuführen.

Unter Ruhebedingungen zeigte bei unseren Versuchen die Mehrzahl der untersuchten Personen eine Hormonaufnahme, eine Insulinfixation. Eine von Dieterle (1977) beschriebene Umkehr der av-Insulindifferenzen während 5-minütiger Arbeitsbelastung konnte auch bei unseren, durch kontinuierliche Glucoseinfusion, stimulierten Insulinspiegeln nachgewiesen werden. In unseren Untersuchungen, in denen wir nach einem primären Glucosebolus eine kontinuierliche Glucoseinfusion anschlossen und nach Erreichen eines Glucosegleichgewichtes die Probanden mit 20-minütiger Arbeit belasteten, beobachteten wir

trotz wesentlich erhöhter BZ-Spiegel während der Glucoseinfusion bei zwei Diabetikern vom Erwachsenentyp, die wir als "non responder" bezeichneten, keinerlei Anstieg der arteriellen Insulinspiegel. Bei diesen beiden Diabetikern war eine vermehrte Glucoseaufnahme in die arbeitende Muskulatur nicht zu beobachten, während bei Personen, bei denen ein regelrechter Insulinanstieg auf die Glucoseinfusion folgte, eine signifikante Mehraufnahme von Glucose in die Muskulatur erfolgte. Schon unter Ruhebedingungen war der Insulin-Uptake bei der Gruppe der "non responder" im Vergleich zur Gruppe der "high responder" sehr gering. Desgleichen war auch die Insulinproduktion während Arbeit geringer als bei Vergleichspersonen. Es wäre denkbar, daß die durch Arbeit stimulierte Glucoseaufnahme in die Muskulatur quantitativ abhängig ist von der Möglichkeit einer peripheren Insulinfreisetzung. Es ergab sich bei unserer Gruppe H.R. eine positive Korrelation zwischen Glucose-Uptake und Insulin-Uptake unter Ruhe bei laufender Glucoseinfusion, sowie eine negative Korrelation bei Arbeit, was einer erhöhten Glucoseaufnahme bei peripherer Insulinfreisetzung entspricht (Abb. 17). Diese Beobachtungen lassen zum jetzigen Zeitpunkt nur Spekulationen über die Bedeutung der Insulinproduktion während Muskelarbeit zu.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Zur Prüfung des Muskelstoffwechsels wurden 6 Normalpersonen ohne Stoffwechselstörungen sowie 9 Patienten mit subklinischem oder manifestem Diabetes untersucht. Nach Abnahme eines Nüchternwertes lief während des ganzen Versuchsablaufes nach initialer Glucoseinjektion eine Glucoseinfusion mit einer Konzentration von 0,36 g/kg KG x h. 45 Minuten nach Beginn der Glucoseabgabe verrichteten alle Personen eine 20-minütige Arbeit am Handergometer. Die Einteilung in 3 Gruppen erfolgte in Abhängigkeit von der Insulinantwort (high-, low- und non-responder).

- Die Arbeit am Handergometer wurde mit einer mittleren Leistung von 1,28 - 1,66 Watt durchgeführt.
- Die Muskeldurchblutung stieg im Mittel bei allen drei Gruppen von 2,06 ml/min x 100 g Gewebe in Ruhe auf 15,30 ml/min x 100 g während Arbeit und sank in Erholung wieder auf 2,34 ml/min x 100 g ab.
- Im Kollektiv der "high responder" kam es während Glucoseinfusion unter fortbestehenden Ruhebedingungen, verglichen mit dem Ausgangswert vor Glucosegabe zu einer signifikanten Mehraufnahme von Glucose. Bei den Gruppen L.R. und N.R. hingegen resultierten keine signifikanten Veränderungen.
- In der Arbeitsphase reagierten die "high responder" und die "low responder" mit einem starken Anstieg der Glucoseaufnahme.
- Bei der Gruppe der "non responder" kam es hingegen während Arbeit nach 5 bzw. 15 Minuten Belastung zu einem Glucoseefflux.
- Die Lactatabgabe war bei allen drei Gruppen während der gesamten Ruhephase gering. Während Muskellarbeit überstieg der Lactat-Release der "high responder" und der "non responder" signifikant die

Werte der "low responder". In Erholung nahm die Lactatfreisetzung bei allen drei Gruppen signifikant ab.

- In Ruhe überstieg bei allen drei Gruppen die Glucoseaufnahme die Lactatproduktion. Während Arbeit wurde bei den Kollektiven der "high responder" und der "low responder" in der ersten Hälfte der Arbeit nur ein Teil der aufgenommenen Glucose zu Lactat abgebaut. Erst in der zweiten Arbeitshälfte überstieg die Lactatproduktion die Glucoseaufnahme.
- Zu Versuchsbeginn nahmen alle drei Gruppen minimal Pyruvat auf. Während die "high responder" auf die Glucoseinfusion mit einer zunehmenden Pyruvataufnahme ins Gewebe reagierten, zeigten die "low responder" nur eine minimale Zunahme des Pyruvat-Uptake; die "non responder" antworteten mit einem leichten Pyruvatefflux. Während Arbeit gaben die L.R. und die N.R. kontinuierlich Pyruvat ab; die H.R. zeigten ein wechselndes Verhalten. In der Erholungsphase gaben alle Gruppen Pyruvat ab.
- Trotz wesentlich erhöhter BZ-Spiegel während der Glucoseinfusion beobachteten wir bei den 2 Diabetikern vom Erwachsenentyp, den N.R., keinerlei Anstieg der arteriellen Insulinspiegel.
- Schon unter Ruhebedingungen war der Insulin-Uptake bei der Gruppe der "non responder" im Vergleich zu der Gruppe der "high responder" sehr gering. Desgleichen war auch die Insulinproduktion während Arbeit geringer als bei Vergleichspersonen.
- Es ergab sich bei der Gruppe H.R. eine positive Korrelation zwischen Glucose-Uptake und Insulin-Uptake unter Ruhe bei laufender Glucoseinfusion, sowie eine negative Korrelation bei Arbeit.
- Eine enge Korrelation bestand auch zwischen Leistung und den arteriellen Insulinkonzentrationen bei der Gruppe der "high responder".

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Anstall, H.B.:

Aspects of glycogen synthesis and degradation
Amer. J. clin. Path. 1, 50, 3 (1968)

Ahlborg, G., Felig P., Hagenfeldt L., Hendler R. und Wahren J.:

Substrate turnover during prolonged exercise in man;
splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty
acids, and amino acids.
J. clin. Invest. 53, 1080 (1974)

Bachl, G.:

Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel der arbei-
tenden Unterarmmuskulatur bei Stoffwechselgesunden und
Diabetikern.
Dissertation 1976 München

Berger, M., Hagg S., Ruderman N.:

Glucose metabolism in perfused skeletal muscle, Inter-
action of insulin and exercise on glucose uptake
Biochem. J. 146, 231 (1975)

Berger, M., Berchtold P., Cüppers H.-J., Schäfer U., Gries F.A.,
Zimmermann H.:

Effekte einer Fahrradergometer-Belastung auf das Stoff-
wechselverhalten bei juvenilen Diabetikern: Abhängigkeit
von der jeweiligen Einstellung des Patienten.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftli-
che Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in
Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart-New-York, S. 219 (1977)

Berger, M., Gries F.A., Ruderman N.B.:

Einfluß der Muskelarbeit auf den Glucosestoffwechsel
(in vitro).
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftli-
che Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in
Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart-New-York, S. 99 (1977)

Berchtold, P., Berger M., Wiegelmann W., Drost H., Kley H.K.,
Cüppers H.J., Schäfer U., Gries F.A., Zimmermann H.:

Hormonelle Reaktionen unter Muskelarbeit.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftli-
che Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in
Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart-New-York, S. 118 (1977)

Bergmeyer, H.U., Bernt E., Schmidt F., Stork H.:

D-Glucose; Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase.

In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, Band II, 1163 (1970)

Birkner, B.:

Untersuchungen zur Frage eines lokalen, insulinähnlich-wirkenden Muskelfaktors: Der Muskelstoffwechsel und das Verhalten der arterio-venösen Differenz von immunologisch meßbarem Insulin während kurzfristiger Muskelarbeit sowie der Einfluß der Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden Muskulatur.

Dissertation 1974 München

Boehringer Arbeitsanleitungen:

Glucose Biochemica-Test-Combination, Hexokinase-(HK)-Methode

Carlson, L.A., Ekelund L.-G., Fröberg S.O.:

Concentration of triglycerides, phospholipids and glycogen in skeletal muscle and of free fatty acids and β -hydroxybutyric acid in blood in man in response to exercise. Europ. J. clin. Invest. 1, 248 (1971)

Christensen, N.J.:

Abnormally high plasma catecholamines at rest and during exercise in ketotic juvenile diabetics.

Scand. J. clin. Lab. Invest. 26, 343 (1970)

Cochran, B., Edward P., Marbach P., Russell P., Steinberg T. und Gwinup G.:

Effect of acute muscular exercise on serum immunoreactive insulin concentration.

Diabetes 15, 838 (1966)

Corsi, A., Midrio M. und Granata A.L.:

In situ utilisation of glycogen and blood glucose by skeletal muscle during tetanus.

Amer. J. Physiol. 216, 1534 (1969)

Czok, R., Lamprecht W.:

Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat.

In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, Band II, 1407 (1970)

Daweke, H., Rüenauver R., Schilling W., Grünekleee D., Jahnke K., Liebermeister H., Gries F.A. und Oberdisse K.:

Untersuchungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bei Prädiabetes.

Diabetologia 4, 349 (1968)

Dieterle, C.:

Zum Muskelstoffwechsel
Substrataufnahme beim Gesunden unter Grundumsatzbe-
dingungen und bei kurzzeitiger Belastung
Dissertation 1970 München

Dieterle, P., Birkner B., Gmeiner K.-H., Wagner P., Erhardt F.,
Henner J. und Dieterle C.:

Release of peripherally stored insulin during acute
muscular work in man.
Horm. Metab. Res. 5, 316 (1973)

Dieterle, P., Banholzer P., Dieterle R., Henner J., Schwarz K.:

The influence of lactate on muscle metabolism.
Horm. Metab. Res. 3, 340 (1971)

Dieterle, P., Dieterle C., Bottermann P., Schwarz K., Henner J.:

In vitro Versuche zur antilipolytischen Wirkung von
Milchsäure.
Diabetologia 5, 238 (1969)

Dieterle, P.:

Verhalten von Insulin unter körperlicher Arbeit.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftli-
che Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in
Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart-New-York, S. 123 (1977)

Doll, E.:

Die Bedeutung von Atmung und Kreislauf für die körper-
liche Leistungsfähigkeit des Menschen.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftli-
che Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in
Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart-New-York, S. 153 (1977)

Drost, H., Geier F.P., Gries F.A.:

Einfluß von zweimaliger Ergometerbelastung auf das Ver-
halten von Parametern des Kohlenhydrat- und Fettstoff-
wechsels bei juvenilen Diabetikern und Stoffwechselge-
sunden.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftli-
che Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in
Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart-New-York, S. 213 (1977)

Felig, Ph. und Wahren J.:

Fuel homeostasis in exercise.
New Eng. J. Med. 20, 1078 (1975)

Fineberg, E.S., Merimee T.J.:

Effects of comparative perfusions of equimolar, single
component insulin and proinsulin in the human forearm
Diabetes, 22, 676 (1973)

Förster, H. und Mehnert H.:

Kohlenhydratstoffwechsel, Insulinbestimmung im Serum.
In: W. Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, 75 (1973)

Hales, C.N., Randle P.J.:

Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate.
Biochem. J. 84, 79 (1962)

Heilmeyer jr., L. und Helmreich E.:

Wirkungen des Insulins auf den Muskel.
Biochemie und Klinik des Insulinmangels.
6. Symposium d. Forschergruppe Diabetes 1970
Georg Thieme Verlag, S. 45 (1971)

Helmreich, E., Karapkin S. und Cori C.F.:

Regulation of glycolysis in skeletal muscle.
Control of glycogen metabolism
Ciba Found., Symp. London, Churchill Ltd. (1964)

Hohorst, H.J.:

L-Lactat. Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und NAD.
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse,
Verlag Chemie, Weinheim, Band II, 1425 (1970)

Jackson, R.A., Perry G., Rogers J., Advani U. und Pilkington T.R.E.:

Relationship between the basal glucose concentration,
glucose tolerance and forearm glucose uptake in maturity-
onset diabetes.
Diabetes, 22, 751 (1973)

Jackson, R.A., Peters N., Advani U., Perry G.:

Forearm glucose uptake during the oral glucose tolerance
test in normal subjects.
Diabetes, 22, 442 (1973)

Keul, J., Doll E., Keppler D.:

Muskelstoffwechsel
Wissenschaftliche Schriftenreihe des Deutschen Sport-
bundes (1969), Verlag Johann A. Barth, München

Laube, H., Pfeiffer E.F.:

Körperliches Training und Glucoseassimilation.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftli-
che Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in
Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart-New-York, S. 227 (1977)

Lindbjerg, I., Munck O. und Lassen N.A.:

Skeletal muscle blood flow determined by intramuscular
injection of Xe^{133} .
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Urban und
Schwarzenberg, München-Berlin, Band VI (1965)

Maidorn, K.:

Die körperliche Leistungsfähigkeit bei erwachsenen Dia-
betikern.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftli-
che Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in
Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart-New-York, S. 295 (1977)

Marrack, D.:

Regulation of Glycogen metabolism in man.
Amer. J. Clin. Pathol. 50, 12 (1968)

Nikkilä, E.A., Taskinen T.A., Miettinen T.A., Pelkonen R. und
Poppins H.:

Effect of muscular exercise on insulin secretion Diabe-
tes 17, 209 (1968)

Nöcker, J.:

Ernährung und Leistungsfähigkeit.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und
Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftli-
che Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in
Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer
Verlag, Stuttgart-New-York, S. 170 (1977)

Pozefsky, T., Santis M.R., Soeldner S., Tancredi R.:

Insulin sensitivity of forearm tissues in prediabetic man.
J. clin. Invest. Vol. 52, 1608 (1973)

Pruett, E.D.R.:

Glucose and insulin during prolonged work stress in men
on different diets.
J. Appl. Physiol. 28, 199 (1970)

Radiochemical Centre:

Insulin Immunoassay Kit.
Amersham, Buckinghamshire, England, July 1969

Rasio, E., Whichelow M.J., Butterfield W.J.H., Hicks B.H.:

Insulin fixation and glucose uptake by forearm tissues in response to infusions of physiological amounts of insulin in Non-diabetic subjects.
Diabetologia 8, 244 (1972)

Rasio, E.A.:

The displacement of insulin from blood capillaries.
Diabetologia 2, 416 (1969)

Reinauer, H.:

Einfluß der Muskelarbeit auf den Stoffwechsel des Herzmuskels bei normalen und diabetischen Ratten.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New-York, S. 89 (1977)

Renold, A.E. und Jeanrenaud B.:

Insulin und Transportvorgänge.
Biochemie und Klinik des Insulinmangels
6. Symposion d. Forschergruppe Diabetes 1970
Georg Thieme Verlag S. 28 (1971)

Roch-Norlund, A.E., Bergström J., Castenfors H., Hultman E.:

Muscle Glycogen in patients with diabetes mellitus.
Acta med. Scand. 187, 445 (1970)

Sauer, H.:

Muskeltätigkeit als therapeutisch-prophylaktisches Prinzip beim Diabetes mellitus.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New-York, S. 237 (1977)

Staib, W.:

Aktuelle Probleme des Muskelstoffwechsels.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New-York, S. 5 (1977)

Standl, E., Dexel Th., Janka H.-U., Wicklmayr M.:

Der Muskelstoffwechsel bei Diabetikern unter Muskelarbeit. Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New-York, S. 195 (1977)

Standl, E., Dexel Th., Janka H.-U., Kolb H.J., Czempliel H., Henftling H.-G.:

Metabolism of skeletal muscle during rest and exercise: studies on the lower limb in normal and diabetic subjects. Diabetologia 11, 377 (1975)

Stegemann, J.:

Die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New-York, S. 141 (1977)

Wahren, J.:

Human forearm muscle metabolism during exercise. IV. Glucose uptake at different work intensities; Scand. J. clin. Invest. 25, 129 (1970)

Wahren, J., Hagenfeldt L., Felig P.J.:

Splanchnic and Leg exchange of Glucose, Amino Acids and Free Fatty Acids during Exercise in Diabetes Mellitus. J. clin. Invest. 50, 2715 (1971)

Wahren, J., Felig P., Ahlborg G., Jorfeldt L.:

Glucose metabolism during leg exercise in man; J. clin. Invest. 50, 2715 (1971)

Whicelow, M.J., Butterfield E.J.H., Abrams M.E., Sterky G. und Garrat C.J.:

The effect of mild exercise on glucose uptake in human forearm tissues in the fasting state and after oral glucose administration. Metabolism 17, 84 (1968)

Wieland, O., Siess E., Schulze-Wethmar F.A., Funcke v.H.J. und Patzelt C.:

Pyruvatstoffwechsel und Insulinmangel. Biochemie und Klinik des Unsinlinmangels 6. Symposion d. Forschergruppe Diabetes 1970 Georg Thieme Verlag S. 72 (1971)

Wicklmayr, M., Dietze G., Mehnert H.:

Der Ruhestoffwechsel der Skelettmuskulatur bei juvenilen Diabetikern.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New-York, S. 183 (1977)

Woweries, J., Oberdisse U., Weber B.:

Ausdauertraining von juvenilen Diabetikern.
Muskelstoffwechsel, körperliche Leistungsfähigkeit und Diabetes mellitus, Theorie und Praxis, 2. Wissenschaftliche Arbeitstagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in Bad Neuenahr am 6. und 7. November 1975, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New-York, S. 275 (1977)

Klaus-Peter Hesse

April 1978

L E B E N S L A U F

geboren am 14.10.1949 in Kempten/Allgäu

Eltern: Josef Hesse, Steintechniker

Margarete Hesse, geb. Huran

Konfession: römisch-katholisch

Familienstand: verheiratet seit 30.01.1978 mit

Farideh, geb. Nassehi Nejad

Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildungsgang:

1955 - 1960 Volksschule Kempten/Allgäu

1960 - 1969 Mathematisch-naturwissenschaftliches und
Neusprachliches Gymnasium Kempten/Allgäu

1970 - 1977 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

16.06.1977 medizinisches Staatsexamen

